

Untersuchungen zur fibrinolytischen Aktivität
des Endometriums, zugleich
ein Beitrag zur Gerinnungsunfähigkeit
des Menstrualblutes

von

HERIBERT GRIMM

Aus der Universitäts-Frauenklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. R. D y r o f f

Untersuchungen zur fibrinolytischen
Aktivität des Endometriums, zugleich ein Bei-
trag zur Gerinnungsunfähigkeit des Menstrualblutes.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu



Vorgelegt von
Heribert Grimm
aus Neunkirchen/Brand

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.

Dekan: Prof. Dr. N. H e n n i n g
Referent: Prof. Dr. R. D y r o f f
Tag der mündlichen Prüfung: 21.7.1958.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. <u>Einleitung und Fragestellung</u>	4
A) Historisches.....	5
B) Zur Blutgerinnungsphysiologie.....	6
C) Die Fibrinolyse.....	9
D) Fibrinolyseuntersuchungen an Geweben der weiblichen Genitalorgane.....	16
II. <u>Eigene Untersuchungen</u>	19
A) Material und Methodik.....	19
1. Gewebezubereitung.....	19
2. Herstellung der Fibrinplatten.....	19
3. Zeitlicher Verlauf der Fibrinolyse.....	21
4. Abhängigkeit der Lyse von der Konzentration des Gewebehomogenates.....	23
5. Aufstellung einer Eichkurve.....	25
6. Fibrinolyse durch Trypsin.....	26
a) zeitlicher Verlauf der Fibrinolyse durch Trypsin.....	26
b) Abhängigkeit der Lyse von der Trypsin- konzentration.....	28
c) Vergleich Trypsin - Fibrinolysin.....	30
7. Aktivierung der Fibrinolyse des Gewebehomogena- tes mit Streptokinase.....	31
8. Fehlerberechnung.....	36
III. <u>Untersuchungsergebnisse</u>	37
1. Normales Endometrium.....	37
2. Glandulär cystische Hyperplasie.....	37
3. Andere Schleimhautbilder und Carcinom.....	37
IV. <u>Diskussion</u>	38
V. <u>Zusammenfassung</u>	50
VI. <u>Literatur</u>	52

I. Einleitung und Fragestellung.

Die Gerinnungsunfähigkeit des Menstrualblutes ist ein Problem, das den Arzt immer wieder beschäftigt hat. Es ist ein eigenartiges und in der Blutgerinnungsphysiologie einzigartig dastehendes Phänomen. Während sonst die Ungerinnbarkeit des Blutes einen pathologischen Zustand, ein Blutungsübel anzeigt, ist die Gerinnungsunfähigkeit des Menstrualblutes ein normaler Vorgang.

In den letzten Jahrzehnten hat man auf verschiedene Weise versucht, die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes zu erklären. Seit MORAWITZ 1905 das klassisch gewordene Schema der Blutgerinnung aufstellte, sind eine Reihe gerinnungsphysiologischer Untersuchungen über das Menstrualblut durchgeführt worden. Mit Beginn der modernen Epoche der Blutgerinnungsforschung wurde zur Erklärung der Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes die Fibrinolyse immer mehr in den Vordergrund gestellt. Es kann auf Grund der vorliegenden Untersuchungen kein Zweifel darüber bestehen, daß im Endometrium eine fibrinolytische Aktivität vorhanden ist. Wieweit dieses aber die Gerinnungsunfähigkeit des Menstrualblutes herbeiführt, ist eine noch ungeklärte Frage.

Es wurde zunächst als Aufgabe dieser Arbeit angesehen, die bereits vorliegende Literatur über die Blutgerinnungsphysiologie und die Fibrinolyse in ihren wichtigsten Ergebnissen darzustellen und eine Zusammenfassung über die bereits vorliegenden Arbeiten über die fibrinolytische Fähigkeit der Gewebe der weiblichen Genitalorgane im Hinblick auf die Gerinnungsunfähigkeit des Menstrualblutes zu bringen.

Im experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit sollte ferner die Fibrinolyse des Endometriums während des Menstruationscyclus mit einer der empfindlichsten neueren Methoden erneut untersucht werden. Es sollte dabei insbesondere die Wirkung des aktiven Ferments, des Fibrinolysins, an hochgereinigtem Fibrin, das durch eine besondere Behandlungsmethode profibrinolysinfrei erhalten wurde, untersucht werden.

A) Historisches.

Die Menstruation und ihre besondere Eigentümlichkeit des vierwöchentlichen Auftretens hat nicht nur alte Kulturvölker, sondern auch primitive Volksstämme stets in besonderem Maße beschäftigt. Man betrachtete die Menstruation als einen Vorgang für sich, als eine periodische Reinigung des Organismus von unreinen Säften. Mit dem Menstrualblut verknüpfte man mystische Vorstellungen und diese führten in Verbindung mit der Menstruation zu besonderen Sitten und Gesetzgebungen bei einigen Völkern oder Religionsgemeinschaften. Man denke nur an die Vorschriften, denen zum Beispiel die Juden oder Araber während der Menstruation unterworfen waren, oder an die von PLINIUS berichtete Giftigkeit des Menstrualblutes. Wir können daraus erkennen, daß die Menstruation sicher schon im Altertum eingehend beobachtet wurde. Die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes selbst scheint jedoch nicht erkannt worden zu sein. HIPPOKRATES entging dieses Phänomen trotz seiner zahlreichen richtigen Beobachtungen. Er schreibt in seinem ersten Buch von den Weiberkrankheiten, daß das Blut wie bei einem Schlachttiere fließe und sogleich dick werde. Gegen Ende des Mittelalters wird die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes erstmalig im Jahre 1690 von DIONIS erwähnt, der sie auf das Fehlen des Faserstoffes im Menstrualblut zurückführt. Diese Vorstellung mutet bereits ganz modern an, denn wir wissen heute, daß im Menstrualblut kein Fibrin auftritt. HALLER (1764) und OSIANDER (Ende des 18. Jahrhunderts) berichteten erneut über die Gerinnungsunfähigkeit des Menstrualblutes. Erst Anfang des 19. Jahrhunderts untersuchte aber LAVAGNA die Gerinnungsunfähigkeit des Menstrualblutes näher. Er machte ebenfalls den Mangel an Faserstoff für die Ungerinnbarkeit verantwortlich. LAVAGNA stellte ferner fest, daß das Menstrualblut langsamer in Fäulnis übergang als das aus der Ader entnommene Blut. Er vermutete, daß dies mit dem im Aderblut vorhandenen Faserstoff zusammenhinge. OSIANDER (1808) berichtete, daß frisches Menstrualblut sich in geschlossenen Gefäßen jahrelang aufbewahren lasse, ohne daß es zu einer Zersetzung komme.

Im letzten Drittel des vorigen Jahrhunderts vertiefte sich mit der zunehmenden wissenschaftlichen Forschung das Verständnis über die Ursache der Menstruation und über den Zusammenhang zwischen Ovulation und Menstruation. Während bis dahin alle Erklärungsversuche der Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes wildeste Spekulation waren, wurden nun einige ernstzunehmende Hypothesen aufgestellt. Zunächst erklärte man die Gerinnungsunfähigkeit mit der Beimischung des alkalischen und saueren Cervix- und Vaginalsekretes. Mit Beginn des 20. Jahrhunderts setzten die ersten gerinnungsphysiologischen Deutungsversuche ein. Aber erst die Fortschritte der Gerinnungsphysiologie in den letzten Jahrzehnten haben uns einer Lösung des Problems näher gebracht.

B) Zur Blutgerinnungsphysiologie.

Die ersten Untersuchungen über den Blutgerinnungsmechanismus gehen bis in das 17. Jahrhundert zurück. MALPIGHI (83) entdeckte bereits 1683 bei der mikroskopischen Untersuchung gewaschener Blutgerinnungsfaser das Fibrin. Die lösliche Form des Fibrins wurde 1859 durch Sättigung von Plasma mit Kochsalz von DENIS (33) isoliert und zuerst Plasmin, später aber Fibrinogen genannt. Vor ihm hatte BUCHANAN (21) 1836 bereits das sogenannte "Buchanan-Enzym" gefunden, ein gerinnungsförderndes Ferment im frischen Serum, dem SCHMIDT (119) später die Bezeichnung "Thrombin" gab. BUCHANAN forderte die Anwesenheit einer inaktiven Vorstufe des Thrombins im Blut, die er Prothrombin nannte. Außerdem berichtete er über die gerinnungsfördernde Wirkung eines Gehirnextraktes, den er als "Zymoplastin" bezeichnete. Dieses entspricht dem heutigen Thromboplastin (= Thrombokinase). MORAWITZ (89) entdeckte die Bedeutung des Ca-Ions für den Gerinnungsvorgang und stellte im Jahre 1905 sein klassisch gewordenes Blutgerinnungsschema auf (Abb.):

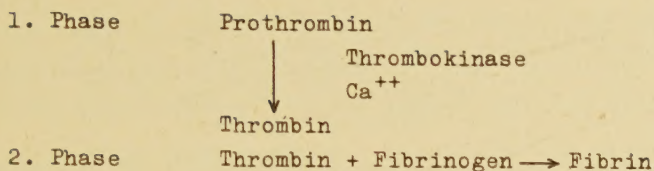


Abb.: MORAWITZ unterschied 2 Phasen der Blutgerinnung. In der ersten Phase wird Prothrombin bei Anwesenheit von Ca⁺⁺ und Thrombokinase in Thrombin übergeführt. In der zweiten Phase wandelt das aktive Thrombin Fibrinogen in Fibrin um.

In den folgenden 30 Jahren versuchte man im wesentlichen den Gerinnungsvorgang kolloidchemisch zu erklären. Etwa 1934 setzte die moderne Epoche der Gerinnungsforschung ein. Von diesem Zeitpunkt ab werden theoretische Erkenntnisse in zunehmendem Maße therapeutisch ausgewertet. Als Beispiel kann hier die Prothrombinbestimmung nach QUICK (101) angeführt werden.

Das MORAWITZ'sche klassische Gerinnungsschema wurde von OWREN (96) weiter ausgebaut. OWREN fügte den 4 bislang bekannten Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen I, Prothrombin II, Thrombokinase III und Ca⁺⁺ IV) den Faktor V hinzu. Er nahm an, daß dieser in seiner aktiven Form, dem Faktor VI, für die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin verantwortlich ist. KOLLER (67) setzte die OWREN'sche Nummerierung fort und nannte einen weiteren, erst vor wenigen Jahren (16) entdeckten Accelerator der Prothrombinumwandlung, Faktor VII.

Durch eingehendere Untersuchungen über die als Haemophilie bezeichnete haemorrhagische Diathese konnte gezeigt werden, daß die Auffassung von BORDET und DELANGE (19), nach der die Blutthrombokinase einzig und allein aus den zerfallenden Thrombocyten gebildet werden soll, nicht ganz richtig ist. In der Hauptsache sind wohl die Thrombocyten an der Bildung der Blutthrombokinase beteiligt. Die Wirkung der Blutplättchenthrombokinase tritt jedoch erst nach Aktivierung durch weitere Plasmafaktoren ein und zwar in Verbindung mit dem antihäemophilen Globulin (=AHG) = Faktor VIII und dem soge-

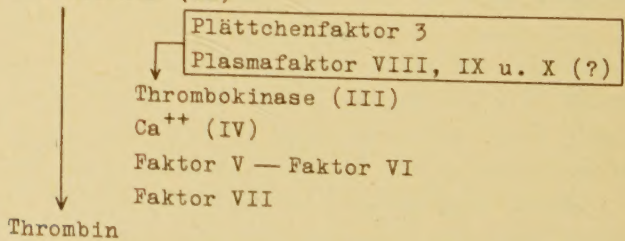
nannten Christmas-Faktor = Faktor IX. In neuerer Zeit wurde von KOLLER (66) sogar noch ein Faktor X angenommen. Dieser soll ebenfalls bei der Bildung der Blutthrombokinasе beteiligt sein.

Durch diese neueren Forschungsergebnisse muß das MORAWITZ'sche klassisch gewordene Gerinnungsschema in zwei Punkten ergänzt werden:

1. Die klassische Prothrombinwirkung beruht nicht auf einem einheitlichen Faktor, sondern ist einem Komplex von 3 Faktoren zuzuschreiben, zu dem neben dem eigentlichen Prothrombin noch die Faktoren V und VII gehören, zwei Proteine, die bei der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin als Acceleratoren fungieren.
2. Ebenso kommt die Wirkung der Blutthrombokinasе durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren zustande, nämlich Plättchenfaktor 3, sowie der Plasmafaktoren VIII, IX und wahrscheinlich X.

Die heutige Auffassung über den Gerinnungsmechanismus ist in einfacher Form in folgendem, nach MARBET und WINTERSTEIN (84) modifizierten Schema zusammengefaßt:

1. Phase Prothrombin (II)



2. Phase Thrombin + Fibrinogen (I) → Fibrin.

MARBET und WINTERSTEIN erweiterten das klassische Schema von MORAWITZ durch eine Vorphase (Plättchenwirkung), eine Phase der Thrombokinasеbildung und eine Nachphase (Fibrinolyse). Es ergibt sich demnach folgende Phaseneinteilung:

Vorphase: Vasokonstriktion und Agglutination.

1. Phase: Bildung von Thrombokinas (= Thromboplastin).

2. Phase: Bildung von Thrombin.

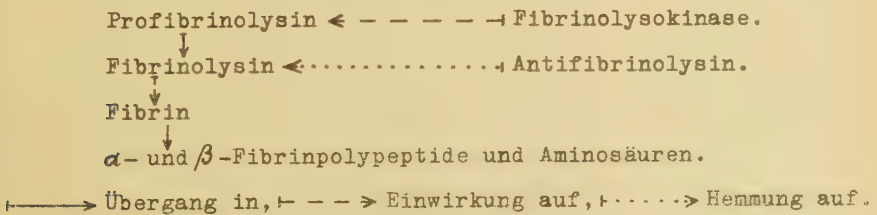
3. Phase: Bildung von Fibrin.

4. Phase oder Nachphase: Retraktion und Fibrinolyse.

Im Gegensatz zu der Blutgerinnung wurde die Fibrinolyse erst in den letzten Jahren eingehender bearbeitet. Da die Kenntnis der Fibrinolyse für die Deutung der Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes wichtig ist, soll im Folgenden die Fibrinolyse eingehender beschrieben werden.

C) Die Fibrinolyse.

Nach erfolgter Gerinnung kommt es vielfach zu einer Auflösung des Gerinnsels. Dieser Vorgang wird "Fibrinolyse" genannt und im neueren Schrifttum oft als 4. Phase der Blutgerinnung bezeichnet, obwohl es sich doch im engeren Sinne des Wortes nicht um einen "Gerinnungs-Vorgang" handelt. Das Vorkommen eines fibrinolytischen Ferments konnte bereits im Jahre 1893 durch die Untersuchungen von DASTRE (32) festgestellt werden. Man nimmt an, daß die Auflösung des Gerinnsels auf der Wirkung eines fibrinolytischen Ferments beruht, das in einer inaktiven Vorstufe, dem Profibrinolysin, im Blut enthalten ist. Der Vorgang der Aktivierung dieses Ferments, sowie die Sicherungssysteme gegen eine überschießende und dadurch schädliche Wirkung ähneln in ihrem ganzen Aufbau außerordentlich den Vorgängen, die zur Aktivierung des Gerinnungsfermentes führen, bzw. diese Aktivierung verhindern sollen. Zum besseren Verständnis der Fibrinolyse soll ein Schema in Anlehnung an DEUTSCH (34) angeführt werden (Abb.).



Nach diesem Schema wird Fibrinolysin aus einer inaktiven Vorstufe, dem Profibrinolysin, durch eine Fibrinolysokinase gebildet. Hemmend auf diesen Vorgang wirkt das Antifibrinolysin ein. Das Fibrinolysin spaltet Fibrin in lösliche, aber mit Trichloressigsäure noch fällbare Bruchstücke.

Ganz kurz sollen die an diesem Komplex beteiligten Faktoren näher gekennzeichnet werden.

1. Profibrinolysin.

Synonyma: Plasminogen, Tryptogen, Lytic factor.

Das Fibrinolysin liegt im Serum oder Plasma normalerweise nicht in aktiver Form, sondern in einer inaktiven Vorstufe als Profibrinolysin vor. Es konnte 1953 von KLINE (64) kristallin isoliert werden. Bei Alkoholfraktionierung ist es in der Fraktion III/3 nach COHN enthalten. Nach PERMIN (100) verhält es sich wie ein Globulin. Es verträgt Erhitzen auf 56° Celsius 30 Minuten lang und erleidet bei Erhitzen auf 70° Celsius nur einen geringen Aktivitätsverlust. Nach ROCHA E SILVA (107) soll es ein Lipoprotein sein, das durch milde Entfettung eine Aktivierung erfährt, durch energische jedoch zerstört wird. Es wird nach LEWIS und FERGUSON (72) durch 1/3 Sättigung mit Ammonsulfat und nach RATNOFF (102) isoelektrisch bei p_H 5,2 gefällt. Nach CHRISTENSEN (28) ist es gegen Säure beständig. Es ist in H_2O unlöslich, in physiologischer Kochsalzlösung jedoch löslich, aber nicht dialysabel.

Durch 20-fache Verdünnung kann Profibrinolysin aktiviert werden und zwar wahrscheinlich durch eine Auflockerung oder Lösung der Ferment-Hemmkörperbindung, wobei der Hemmkörper in einen unwirksamen Konzentrationsbereich kommt (HALSE (48)). Außerdem wird von verschiedenen Autoren eine Aktivierung durch Streptokinase (6, 44, 79, 81), Staphylokinase (72, 73, 74), Fibrinolysokinase (6, 75, 76, 121, 100), Trypsin (65, 77) und Fibrinolysin selbst (65) beschrieben. Das Ausmaß der Aktivierung unterliegt allerdings sehr großen Schwankungen.

CHRISTENSEN (26) stellte ein Maß für den Profibrinolysingehalt des menschlichen Plasmas auf (CHRISTENSEN-Einheiten). Eine Vermehrung der Profibrinolysin-Einheiten findet sich

klinisch bei Rheumatismus, Tuberkulose und Carcinom (26), während bei der Haemophilie kein Anstieg nachweisbar ist (106). Nach intensiver Röntgenbestrahlung ist der Profibrinolysingehalt erhöht (70, 71).

2. Fibrinolysin.

Synonyma: Plasmin, Plasmatryptase, Thrombolysin.

Das Fibrinolysin ist nach PERMIN (100) ein in Aqua dest. unlösliches, dagegen in physiologischer Kochsalzlösung lösliches Euglobulin. Es wird bei Dialyse gegen fließendes Wasser bei einem p_H -Wert von 6,0 ausgefällt und ist nicht dialysabel. Der isoelektrische Punkt liegt nach ROCHA E SILVA (107) bei p_H 5,3 - 5,5. Fibrinolysin ist ziemlich säurebeständig und wird sogar bei p_H 4,0 noch aktiviert (100). Nach MARX (85) erfolgt eine Fibrinolyse nur in Gegenwart von Sauerstoff, während Kohlensäure hemmend wirken soll.

Ursprünglich wurde angenommen, daß das Fibrinolysin nur Fibrin und nicht auch Fibrinogen auflöst. Nach neueren Untersuchungen scheint es aber ziemlich sicher zu sein, daß auch Fibrinogen vom fibrinolytischen Ferment angegriffen wird (27, 78, 103, 105, 112). Die Fibrinogenolyse soll allerdings nur in gereinigten Systemen auftreten, während sie im Plasma meist unterbleibt (90, 113). Aus dem Fibrin entstehen bei der Fibrinolyse nur große Bruchstücke, die noch mit Trichloressigsäure gefällt und mit der Papierelektrophorese nicht vom Fibrinogen abgetrennt werden können (53, 58, 112). Das Fibrinolysin wird in idealer Weise an das Fibrin adsorbiert, sodaß ein enger Kontakt mit dem Substrat hergestellt wird (8, 91, 92, 109, 120). Es wurde fernerhin untersucht, ob Fibrinolysin außer Fibrin und Fibrinogen auch andere Gerinnungsfaktoren angreift oder verändert. Dabei ergab sich, daß bei Einwirkung von Streptokinase auf normales oder haemophiles Plasma trotz nachgewiesener Aktivierung des fibrinolytischen Ferments keine Beeinflussung der Gerinnung erfolgt. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß der Gerinnungsablauf selbst durch das Fibrinolysin nicht beeinträchtigt wird (104).

Zwischen fibrinolytischer und allgemein proteolytischer

Wirkung des Serums herrscht nur teilweise Übereinstimmung. Die Ansichten einer Reihe von Untersuchern gehen dahin, daß es sich um zwei verschiedene Fermente handle. Es wird dabei angenommen, daß außer Fibrinolysin auch Trypsin bzw. ein trypsin-ähnliches proteolytisches Ferment vorhanden ist. So wird zum Beispiel bei Pancreasexstirpation die Vorstufe des trypsinartigen Ferments verringert, nicht aber der Fibrinolysingehalt (55, 59). Das Fibrinolysin hat, verglichen mit dem Trypsin, auch eine weitaus größere Aktivität gegenüber Fibrin (27).

Fibrinolysin wird im Harn ausgeschieden und seine Konzentration ist abhängig von der Harnmenge. Nach totaler Hepatektomie unterbleibt die Fibrinolysinausscheidung völlig (17). Eine vermehrte Ausscheidung findet man nach Röntgenbestrahlung (29), nach Erregung und im anaphylaktischen und Pepton-Schock, während der Histamin-Schock die Ausscheidung nicht beeinflußt.

Trotz des Vorhandenseins von Fibrinolysin im Plasma erfolgt eine spontane Fibrinolyse nur verhältnismäßig selten und sie erreicht dann auch nur ein geringes Ausmaß (34). Häufig tritt die Spontanfibrinolyse postoperativ oder postnarkotisch auf, wobei Größe des Eingriffs und Art der Narkose auffallenderweise keine ausschlaggebende Rolle spielen. Sowohl seelische oder körperliche Traumen, als auch Röntgen- oder Ultraviolettbestrahlungen können eine Spontanfibrinolyse auslösen. DEUTSCH (34) stellte fest, daß Spontanfibrinolyse bei folgenden Krankheitszuständen auftreten kann: Herzinsuffizienz, Hepatitis, Cirrhose, nach Hepatektomie, bei Methylalkoholvergiftung, Myocardinfarkt, akuter und chronisch-lymphatischer Leukaemie, bei Metastasen nach Prostatacarcinom, Pneumonie und bei Wetteränderung. BUTLER, TAYLOR und GRAFF (23), sowie SMITH und SMITH (115) berichten von Spontanfibrinolyse bei Graviditätstoxikosen und vorzeitiger Plazentalösung.

Eine ausgedehnte Spontanfibrinolyse mit schwerer haemorrhagischer Diathese, mit gleichzeitigem völligen Fehlen des

Fibrinogens und Ungerinnbarkeit des Blutes kommt selten vor. Sie konnte bei Lungenoperationen, Pancreasresektion, metastasierendem Prostatacarcinom und bei Blutgruppeninkompatibilität (34) beobachtet werden.

Die Fibrinolyse wird nach DEUTSCH (34) durch Adrenalin, Pervitin, Thyroxin, Nikotin, kleine Dosen von Vitamin K, ACTH, Cortison, Splenin A, thyreotropes Hormon, p-Aminobenzoesäure, Novocain und hydrotrope Stoffe wie Harnstoff gefördert, während Leukocyten, Kaolin, Bariumsulfat, Calciumcarbonat, Splenin B, Monojodessigsäure, Cystein, Hydrochinon und längere Einwirkung von Ultraschall hemmend wirken. Antihistaminika sind in therapeutischen Dosen wirkungslos, in hohen Dosen hemmen sie.

Bei der Auslösung und Steigerung der Fibrinolyse dürfte die nach Operationen, Röntgenbestrahlung, Schock und Trauma gefundene geringe Vermehrung des Fibrinolysins keine allzu große Bedeutung haben. Viel wichtiger ist die gleichzeitige oder ausschließliche Verminderung des Antifibrinolysins oder die Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit zwischen Fibrinolysin und Antifibrinolysin, dem Antagonisten des Fibrinolysins.

3. Antifibrinolysin.

Synonyma: Antiplasmin, Serum-Antitryptase, Thromboligin.

Antifibrinolysin findet sich nach ASTRUP (4) in der Albuminfraktion von Plasma und Serum. JOHNSON und SCHNEIDER (57) fanden in Thrombocytenextrakten höhere Antifibrinolysinkonzentrationen als im Plasma. Antifibrinolysin ist in Wasser und Kochsalz löslich und nicht dialysabel (34). Es hält sich in trockenem Zustand bei 25° Celsius drei bis vier Jahre, in gelöster Form bei -7° Celsius 60 Tage. Durch Chloroform- oder Aetherbehandlung wird es zerstört. Wird Serumalbumin elektrophoretisch behandelt, so bildet es zwei bis drei Fraktionen, von denen die langsam wandernde mehr antithrombotisch, die schneller fortschreitende aber nur antifibrinolytisch wirkt. Man kann also sagen, daß das Antifibrinolysin keine Antithrombin-Wirkung besitzt.

Die Reaktion zwischen Fibrinolysin und Hemmstoff verläuft verhältnismäßig langsam; bis zur maximalen Inaktivierung vergehen immerhin 20 - 60 Minuten. Beschleunigend wirken ACTH, Cortison und Splenin A, jedoch führen diese Substanzen nicht zur Vermehrung des Antifibrinolysins. Hemmend auf diese Reaktion wirken thyreotropes Hormon, Wachstumshormon und Splenin B. Nicht ganz klar geht aus den Untersuchungen der einzelnen Forscher hervor, ob Antifibrinolysin und Antitrypsin zwei verschiedene Substanzen darstellen, oder ob es sich um einen Hemmstoff handelt, der mit beiden Fermenten verschieden reagiert.

Während der Gravidität steigt nach BUTLER (22) der Antifibrinolysingehalt im Blut an und sinkt nach der Entbindung wieder ab. Vermehrt ist das Antifibrinolysin nach DEUTSCH (34) bei Lymphogranulom, Pneumonie, Ileus, perniziöser Anaemie, Cirrhose, Coronarthrombose, Endokarditis, sekundären Anaemien, Leukämie, Tuberkulose, Lues, Carcinomen, großen Magenblutungen und Magenperforationen; nach Operationen, Schock und Trauma, sowie nach Röntgenbestrahlung ist es vermindert. Bei ACTH- oder Cortisongaben tritt zwar eine Spontanfibrinolyse auf, in diesen Fällen konnte jedoch keine Verminderung des Antifibrinolysins nachgewiesen werden.

4. Fibrinolysokinase (Fibrinokinase).

Synonyma: (Pro-) Aktivator des Profibrinolysins, Lysokinase.

Bei der Betrachtung der Aktivierung des Profibrinolysins drängt sich der Vergleich mit der Aktivierung des Prothrombins durch Thrombokinase auf. Man kann eine Fibrinolysokinase in fast allen Körperzellen und im Serum finden. Außerdem bilden zum Beispiel Streptokokken, Staphylokokken, *Bacterium coli* und verschiedene *Clostridium*-Stämme einen Aktivator des Profibrinolysins.

ASTRUP und andere (6, 100, 121) konnten erstmalig aus Schweineherz, anschließend auch aus Lunge, Herz, Niere, spontanen Mammacarcinomen bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen, aus Erythrocytenstroma von Kalbsembryonen und Hirnextrakten Fibrinolysokinase isolieren. Urin enthält bis zu

50 000 Einheiten Fibrinolysokinase pro ml (34).

Die Aktivierung des Profibrinolysins durch Streptokinase geht sehr rasch vonstatten, während Fibrinolysokinase zur völligen Aktivierung 1 - 4 Stunden benötigt. Wahrscheinlich entfernt die Fibrinolysokinase einen Hemmstoff vom Profibrinolysin und wird dadurch selbst inaktiviert.

Die Aktivität der Fibrinolysokinase wird bei 80° Celsius in 5 Minuten zerstört. Fibrinolysokinase ist nicht wasserlöslich. Trockenpräparate von Fibrinolysokinase sind nach DEUTSCH (34) unbegrenzt haltbar. Gegen Chloroform, Toluol, Xylol, Aceton, Aether und Alkohol ist die Fibrinolysokinase resistent. Die Aktivität ist in neutralem und schwach saurem Milieu stabil, in alkalischem jedoch instabil (100).

Der von MÜLLERTZ (93) im Plasma von Patienten mit spontaner Fibrinolyse gefundene Aktivator des Profibrinolysins dürfte mit der Fibrinolysokinase aus dem Gewebe nicht identisch sein, da diese stabiler ist und an die Zellstrukturen gebunden zu sein scheint. Ob es sich bei dem Aktivator von MÜLLERTZ und der von LEWIS und FERGUSON gefundenen "Serumfibrinolysokinase" um die gleiche Substanz handelt, war nicht zu eruieren.

Frühere Forschungsergebnisse ließen die Meinung aufkommen, daß die Streptokinase selbst in der Lage sei, Fibrin aufzulösen. Neuere Untersuchungen von MÜLLERTZ zeigten jedoch, daß nicht einmal das Profibrinolysin durch Streptokinase aktiviert wird, sondern eine Vorstufe des eigentlichen Profibrinolysinaktivators, die sich reichlich im menschlichen Plasma findet (93, 94), von einer Fibrinauflösung durch Streptokinase selbst könne keine Rede sein. SHERRY (114) jedoch zweifelt das Vorhandensein des MÜLLERTZ'schen Proaktivators an und führt dessen Ergebnisse auf Verunreinigungen des als Testsubstanz verwendeten Rinderfibrinogens mit Profibrinolysin zurück.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die heute gern als IV. Phase der Blutgerinnung bezeichnete Fibrinolyse ein Komplex ist, der noch viele zu klärende Fragen aufweist

und weiterhin eingehender Untersuchungen bedarf.

Besonderes Interesse hat in den letzten Jahrzehnten die fibrinolytische Wirkung von Gewebsextrakten gefunden. Die für unsere Fragestellung wichtigen Untersuchungen sollen in den folgenden Abschnitten zusammengestellt werden.

D) Fibrinolyseuntersuchungen an Geweben der weiblichen Genitalorgane.

1. Ovar und Tube.

Es sind neuere Untersuchungen über die Fibrinolyse durch Ovarialgewebe bekannt. KAULLA und SHETTLES (60) wiesen in der menschlichen Follikelflüssigkeit ganz erhebliche Mengen von Profibrinolysin und einen Inhibitor der Fibrinolyse nach. FERGUSON und LEWIS (41, 75) fanden eine Fibrinolyso-kinase im Ovar. KAULLA hält es für möglich, daß bei der Befruchtung das im Follikelsaft enthaltene Profibrinolysin aktiviert werden kann. Er vermutet, daß in der Tubenschleimhaut ein Aktivator vorhanden ist. Im Spermaplasma konnte ein Aktivator der Fibrinolyse sicher nachgewiesen werden (60).

2. Uterus.

Über den Fibrinolysingehalt des Endometriums sind eine Reihe von Arbeiten bekannt.

Schon im Jahre 1910 beschrieben HALBAN und FRANKL (47) ein trypsinähnliches Enzym im menschlichen Endometrium. WHITEHOUSE (124) vermutete 1914, daß ein "spezifisches fibrinolytisches Enzym" von den Drüsen des Endometriums sezerniert wird. Ähnliche Vermutungen stellte KROSS (68) im Jahre 1924 an, als er beobachtete, daß Haematokolposflüssigkeit in der Lage ist, Blutgerinnsel innerhalb von drei Stunden aufzulösen. CAFFIER (24) wies im Jahre 1930 im Endometrium ein proteolytisches Ferment nach, dessen Aktivität in der praemenstruellen Phase ansteigen soll. Auch Deciduahomogenat verursachte eine Proteolyse, aber nur in den ersten Schwangerschaftsmonaten. HUGGINS, VAIL und DAVIS (54) konnten 1943

mit Endometriumhomogenaten Blutgerinnsel auflösen. Es wurde allerdings nur bei größeren Konzentrationen eine Lysis festgestellt. Die Fibrinolyse durch frische Homogenate war größer als die durch ältere Proben. Auch in der uterinen Flüssigkeit von Ratten fanden diese Autoren eine starke fibrinolytische Aktivität, während der Inhalt von Hundeuterus keine lytische Fähigkeit aufwies. SMITH und SMITH (115) berichteten 1945 über eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems im zirkulierenden Blut während der Menstruation und bei Toxaemie; sie vermuteten, daß das Fibrinolysin aus dem zerfallenden Endometrium ins Blut überträte. GREENBERG (45) zeigte, daß das Überstehende von zerriebenem und zentrifugiertem Uterus nach Filtration und Gefriertrocknung in der Lage ist, Blutgerinnsel aufzulösen. PAGE, GLENDENING und PARKINSON (97) untersuchten im Jahre 1951 die Fibrinolyse des Endometriums erstmalig quantitativ mit einer von ihnen entwickelten Methode. Hierbei wurde allerdings nicht die Fibrinolyse, sondern die Fibrinogenolyse getestet. Sie bestimmten ferner das Antifibrinolysin nach einer Methode von GUEST, wobei gereinigtes Fibrinolysin benutzt wurde. Eine sichere Trennung von Enzym und Inhibitor gelang ihnen jedoch nicht. Es konnten daher keine absoluten Werte für das Enzym gefunden werden; die gefundenen Werte wichen bis zu 50 % voneinander ab. Als Ergebnis ihrer Untersuchungen konnten sie feststellen, daß praemenstruell und während der Menstruation die Fibrinolysinaktivität im Endometrium am größten ist. Bei der Schleimhauthyperplasie fanden sie ebenfalls hohe Werte, woraus geschlossen wurde, daß im wesentlichen Follikelhormon und nicht Progesteron die Fibrinolyse beeinflusst. PAGE und GLENDENING versuchten den Einfluß des Follikelhormons im Tierversuch zu beweisen. Einem Kaninchen wurden fünf Tage lang täglich 5 mg Progesteron gegeben. Der normale Kaninchenuterus wies 3,5 Einheiten pro mg Trockengewicht auf. Nach einer fünftägigen Progesterongabe zeigte sich kein Anstieg. Einen Monat nach einer Kastration fanden sich nur noch 1,7 Einheiten pro mg Trockengewicht, was auf

ein Absinken der fibrinolytischen Aktivität hinwies. Nach der Behandlung von vier Kaninchen mit täglich 750 I.E. Östrogen beobachteten die Autoren einen Anstieg der uterinen Aktivität von 2,3 bis 5,0 Einheiten pro mg Trockengewicht. Nach der gleichen Behandlung und anschließender viertägiger Pause fanden sie 4,5 bis 13 Einheiten. Es zeigte sich also nach Oestrogenentzug die höchste Aktivität. Für die Aktivitätssteigerung wurden zwei Erklärungen angeführt. Entweder kommt es zu einem Anstieg des Enzyms im Gewebe oder zu einer Verringerung der Inhibitoren. Sie vermuteten, daß höhere Aktivitäten durch Anwachsen der Enzymkonzentration zustande kämen.

LEWIS und FERGUSON (75) wiesen nach, daß die Fibrinolysekinaseaktivität im Uterus am größten ist. Auch KAULLA und SHETTLES fanden im Endometrium Fibrinolysin.

Aus diesen Untersuchungen können wir wohl mit Sicherheit schließen, daß im Endometrium ein fibrinolytisch wirkendes Ferment vorhanden ist. Nach den vorliegenden Arbeiten (HUGGINS, VAIL und DAVIS und PAGE, GLENDENING und PARKINSON) erschien es aber nicht sicher, ob bei den Untersuchungen das im Homogenat vorhandene Fibrinolysin getestet wurde, oder ob es sich um eine Bestimmung des in dem als Substrat benutzten Fibrinogen vorhandenen Profibrinolysins handelte. Wir wissen heute, daß menschliches Blut und Rinderfibrinogen Profibrinolysin enthält (ALBRECHTSEN: 2).

Es wurde deshalb mit einer neueren Untersuchungsmethode (Fibrinplattenmethode, modifiziert nach ASTRUP (4)) an profibrinolysinfreien Platten erneut die fibrinolytische Aktivität des Endometriums aus verschiedenen Zyklusphasen untersucht. Da wegen der hohen Kosten nur eine geringe Menge gereinigtes Fibrinogen zur Verfügung stand, mußte die Zahl der Untersuchungen beschränkt werden.

II. Eigene Untersuchungen.

A) Material und Methodik.

1. Gewebezubereitung:

Zur Untersuchung wurde Endometrium verwendet, das als Abrasions- oder Operationsmaterial gewonnen wurde. Die operativ gewonnene Schleimhaut ist fast blutfrei. Zur Gewinnung von blutfreiem Abrasionsmaterial wurden in einigen Fällen die Gewebstückchen kurz in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und anschließend mittels sterilen Filtrierpapiers getrocknet. Das Gewebsmaterial wurde unmittelbar nach der Entnahme durch Abrasio oder Operation mit Aqua dest. im Homogenisator nach POTTER und ELVEHJEM im Gewichtsverhältnis 1 : 10 homogenisiert. Anschließend wurde das Homogenat im Kühlschrank bei 5° Celsius aufbewahrt. Um eine optimale Aktivierung des Profibrinolysins zu erreichen, wurde das Homogenat vor dem Ansetzen des Versuchs auf eine Konzentration von 5 % = 0,05 g auf 1 ml verdünnt, denn nach DEUTSCH (34) wird das Profibrinolysin durch 20-fache Verdünnung optimal aktiviert, da dadurch der Inhibitor des Profibrinolysins in einen ungünstigen Konzentrationsbereich kommt und seine Wirksamkeit verliert. Ein Teil des gewonnenen Gewebes wurde vor dem Homogenisieren zur histologischen Untersuchung gegeben.

2. Herstellung der Fibrinplatten:

Zur Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität des Gewebes wurde Fibrin als Substrat in Form von Fibrinplatten in Anlehnung an ASTRUP und MÜLLERTZ (5) benutzt. Zur Zerstörung des Profibrinolysins wurden die Platten vor Versuchsbeginn 45 Minuten bei 80° Celsius erhitzt. Wir modifizierten die Herstellung der Fibrinplatten folgendermaßen:

Material:

1. Fibrinogen (Behring-Werke Marburg/Lahn),
2. sterile 0,9 %ige NaCl-Lösung zur Auflösung des Fibrinogens,
3. Veronalpuffer (0,15 M) nach MICHAELIS (p_H 7,6),
4. Thrombin (Behring-Werke),
5. n/10 Calcium hypophosphorosum ($Ca(H_2PO_2)_2$) in H_2O ,
6. Petrischalen, die bei 120° Celsius 90 Minuten lang sterilisiert wurden.

Methodik:

In einer Reihe von Vorversuchen konnte festgestellt werden, daß Veronalpuffer nach MICHAELIS mit einem p_H -Wert von 7,6 optimal für die Herstellung der Fibrinplatten war. Von verschiedenen Ca-Lösungen erhielten wir mit n/10 $Ca(H_2PO_2)_2$ -Lösung die besten Ergebnisse. Es wurde daher nach vielen Versuchsreihen folgender Arbeitsgang gewählt:

60 mg Fibrinogen wurden in 10,5 ml einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung und 4,5 ml 0,15 M Veronalpuffer p_H 7,6 nach MICHAELIS gelöst (0,4 %). 60 N.I.H.-Einheiten Thrombin wurden in 3 ml Aqua dest. gelöst.

8 ml der 0,4 %igen Fibrinogenlösung wurden in ein Reagenzglas pipettiert und 1 ml der n/10 Calcium-hypophosphorosum-Lösung hinzugefügt. Dann wurde mit einer zweiten Pipette 1 ml Thrombinlösung (= 20 N.I.H.-Einheiten Thrombin) der Fibrinogenlösung zugegeben. Es wurde kurz geschüttelt, um das Substrat richtig zu vermischen, und die Lösung in die bereitgestellte Petrischale ausgegossen. Die Gerinnung des Substrates erfolgte durchwegs in 10 - 15 Sekunden. Wies eine Platte Schlierenbildung oder sonstige Gerinnungsunregelmäßigkeiten auf, wurde sie verworfen. Die auf diese Weise erhaltenen Fibrinplatten wurden anschließend 45 Minuten lang auf 85° Celsius erhitzt, um darin enthaltenes Profibrinolysin oder Antifibrinolysin zu zerstören.

Auf die Fibrinschicht wurden 3 Tropfen von je 0,02 ml des Gewebshomogenats aufgetragen und die Platten bei 37° Celsius im Brutschrank geschlossen aufbewahrt. Um eine bak-

terielle Verunreinigung und eine eventuell dadurch bedingte Steigerung der Lysisrate auszuschließen, wurden die Petrischalen nur für den kurzen Moment der Ablesung geöffnet, dann sofort wieder geschlossen und wieder in den Brutschrank gestellt.

Die fibrinolytische Aktivität wurde auf Grund der gelösten Fläche bestimmt. Die gelöste Fläche wurde folgendermaßen errechnet: zwei senkrecht aufeinanderstehende Durchmesser der Lysiszone von den drei auf einer Platte angesetzten Versuchen wurden genau gemessen. Es wurde dann der Mittelwert von diesen drei Proben errechnet und dieser gefundene Mittelwert mit sich selbst multipliziert. Die Abmessung der gelösten Zonen erfolgte in Abständen von 30 Minuten.

Um die Fibrinolyse exakt bestimmen zu können, wurden eine Reihe von Vorversuchen notwendig.

3. Zeitlicher Verlauf der Fibrinolyse:

Um den zeitlichen Verlauf der Fibrinolyse des Endometriums zu prüfen, wurde 5 %iges Homogenat bei 37° Celsius verschiedenen lange inkubiert. Das Versuchsergebnis geht aus der Abbildung 1 hervor. Hier sind als Ordinate die gelöste Fläche in cm^2 und als Abszisse die Zeit in Minuten aufgetragen. In Abbildung 1 wurden Zeit und gelöste Fläche in dekadischem Maßstab aufgetragen. Aus der graphischen Darstellung geht hervor, daß der zeitliche Verlauf der Fibrinolyse einer gekrümmten Kurve entspricht.

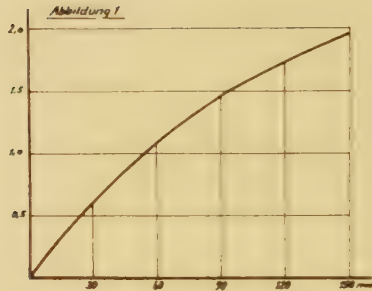


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der Fibrinolyse.
Ordinate: gelöste Fläche in cm².
Abszisse: Zeit in Minuten.

Trägt man die Zeit logarithmisch auf, so ergibt sich, wie die Abbildung 2 zeigt, eine Gerade. Dies deutet darauf hin, daß der zeitliche Verlauf der Lyse einer bestimmten Gesetzmäßigkeit folgt.

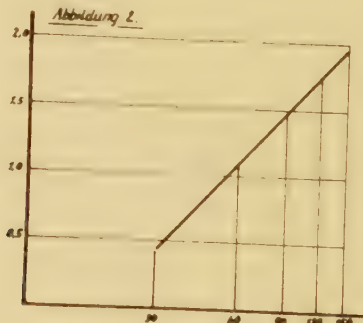


Abb. 2: Ordinate: gelöste Fläche in cm².
Abszisse: Zeit logarithmisch aufgetragen.

4. Abhängigkeit der Lyse von der Konzentration des Gewebs- homogenates:

Um zu prüfen, ob eine Abhängigkeit der Fibrinolyse von der Konzentration besteht, wurde unter den üblichen Versuchsbedingungen die Abhängigkeit der gelösten Fläche von der Konzentration der aufgetragenen Gewebslösung untersucht. Die Versuchsergebnisse gehen aus den Abbildungen 3, 4 und 5 hervor. In dekadischem Maßstab aufgetragen, ergeben sich, wie die Abbildung 3 zeigt, gekrümmte Kurven.

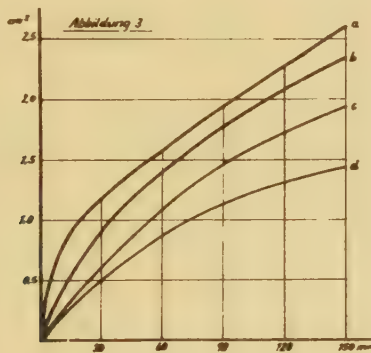


Abb. 3: Ordinate: gelöste Fläche in cm^2 .

Abszisse: Zeit in Minuten.

Kurve a): 10 %iges Homogenat Kurve b): 8 %iges Homogenat
Kurve c): 5 %iges Homogenat Kurve d): 3 %iges Homogenat.

Wird die Konzentration in logarithmischem Maßstab aufgetragen, so ergeben sich Gerade. Siehe Abbildung 4!

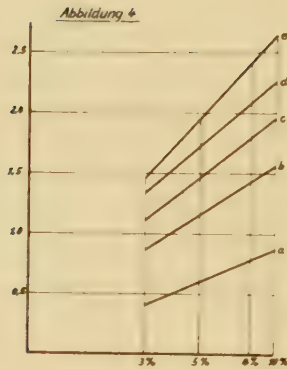


Abb. 4: Ordinate: gelöste Fläche in cm^2 .
Abszisse: Konzentration, logarithmisch aufgetragen.
Kurve a): 30-Minuten-Werte Kurve b): 60-Minuten-Werte
Kurve c): 90-Minuten-Werte Kurve d): 120-Minuten-Werte
Kurve e): 150-Minuten-Werte.

Trägt man die gelöste Fläche und die Konzentration des untersuchten Homogenats in einem doppelt logarithmischen System auf, so ergeben sich, wie die Abbildung 5 zeigt, Gerade, die nahezu parallel verlaufen. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von ASTRUP und MÜLLERTZ an ungereinigten Fibrinplatten. Es scheint hierbei eine besondere Gesetzmäßigkeit vorzuliegen, über deren Deutung noch Untersuchungen im Gange sind.

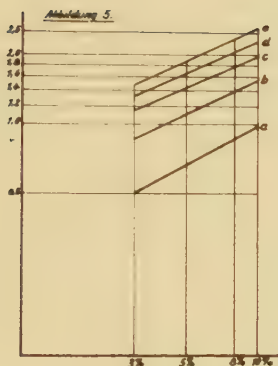


Abb. 5: Ordinate: gelöste Fläche, logarithmisch aufgetragen.
Abszisse: Konzentration des Homogenats, logarithmisch aufgetragen.

Kurve a): 30-Minuten-Werte Kurve b): 60-Minuten-Werte
Kurve c): 90-Minuten-Werte Kurve d): 120-Minuten-Werte
Kurve e): 150-Minuten-Werte.

5. Aufstellung einer Eichkurve:

Um die erhaltenen Versuchsergebnisse rechnerisch erfassen zu können, wurde eine Vergleichskurve zur Aufstellung von Fibrinolysineinheiten frei gewählt. Es wurde 5 %iges Homogenat benutzt und der Versuch nach 120 Minuten abgelesen. Als Fibrinolysin-Einheit wird diejenige Fermentmenge definiert, die in einem 5 %igen Homogenat bei 120 Minuten eine Fläche von $1,5 \text{ cm}^2$ auflöst. Die Eichkurve ist aus der nachstehenden Abbildung 6 zu ersehen.

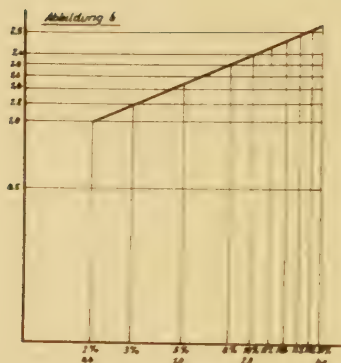


Abb. 6: Ordinate: gelöste Fläche, logarithmisch aufgetragen.
Abszisse: Konzentration des Homogenats, ebenfalls logarithmisch aufgetragen. Darunter die Fibrinolysin-Einheiten, ebenfalls logarithmisch aufgetragen.

Fibrin wird durch andere proteolytische Fermente wie z.B. Trypsin angegriffen. Es erschien interessant, die lytische Wirkung des Trypsins mit der des Fibrinolysins zu vergleichen.

6. Fibrinolyse durch Trypsin:

Um einen Vergleich mit Trypsin zu ermöglichen, wurde auf den Fibrinplatten eine wässrige Trypsin-Lösung (reines kristallines Trypsin "Novo") angesetzt.

a) Zeitlicher Verlauf der Fibrinolyse durch Trypsin:

Um zu prüfen, welche lytische Wirkung eine reine Trypsinlösung hat, wurde eine Trypsinlösung auf die Platten gebracht, die in 0,05 ml Lösung 100 μ g Trypsin enthielt. Die Versuchsergebnisse gehen aus den Abbildungen 7 und 8 hervor.

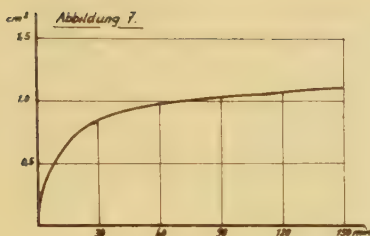


Abb. 7: Ordinate: gelöste Fläche in cm^2 .
Abszisse: Zeit in Minuten.

Wie die Abbildung 7 zeigt, erhält man ebenso wie bei der Fibrinolysinbestimmung eine gekrümmte Kurve, wenn man Zeit und gelöste Fläche in dekadischem Maßstab aufträgt.

Trägt man die Zeit logarithmisch auf und die gelöste Fläche in dekadischem Maßstab, dann ergibt sich eine Gerade (Abb. 8).

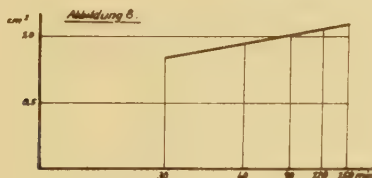


Abb. 8: Ordinate: gelöste Fläche in cm^2 .
Abszisse: Zeit logarithmisch aufgetragen.

b) Abhängigkeit der Lyse von der Trypsinkonzentration:

Um zu prüfen, ob die gelöste Fläche von der Konzentration abhängig ist, wurden unter den üblichen Versuchsbedingungen verschieden konzentrierte Trypsinlösungen auf den Platten getestet. Die Versuchsergebnisse gehen aus den Abbildungen 9, 10, 11 und 12 hervor. In dekadischem Maßstab aufgetragen, ergeben sich gekrümmte Kurven (Abb. 9).

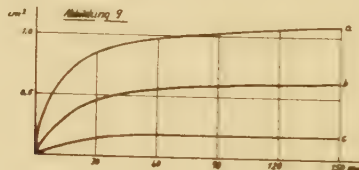


Abb. 9: Ordinate: gelöste Fläche in cm^2 .
Abszisse: Zeit in Minuten.

Kurve a: Trypsinlösung mit 100 μ Trypsin;
Kurve b: Trypsinlösung mit 50 μ Trypsin;
Kurve c: Trypsinlösung mit 10 μ Trypsin.

Trägt man die Zeit logarithmisch auf, die gelöste Fläche jedoch in dekadischem Maßstab, dann ergeben sich Gerade (Abb. 10).

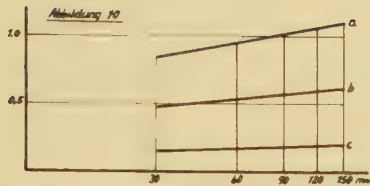


Abb. 10: Ordinate: gelöste Fläche in cm^2 .
 Abszisse: Zeit logarithmisch.
 Kurve a: 100 μ Trypsin, Kurve b: 50 μ Trypsin,
 Kurve c: 10 μ Trypsin.

Trägt man die Konzentration logarithmisch, die gelöste Fläche in dekadischem Maßstab auf, dann ergeben sich ebenfalls Gerade (Abb. 11).

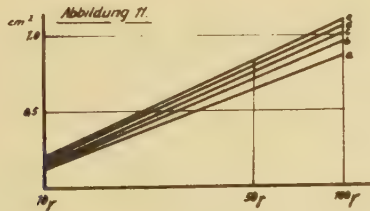


Abb. 11: Ordinate: gelöste Fläche in cm^2 .
 Abszisse: Konzentration logarithmisch
 aufgetragen.
 Kurve a: 30-Minuten-Werte Kurve b: 60-Minuten-Werte
 Kurve c: 90-Minuten-Werte Kurve d: 120-Minuten-Werte
 Kurve e: 150-Minuten-Werte.

Werden Konzentration und gelöste Fläche in einem doppelt logarithmischen System aufgetragen, so ergeben sich, wie die Abbildung 12 zeigt, Parallelen.

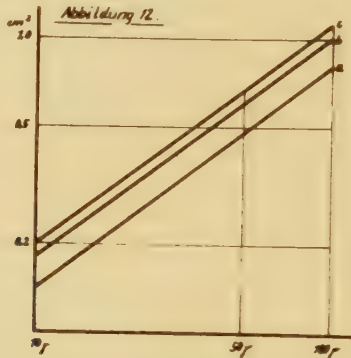


Abb. 12: Ordinate: gelöste Fläche, logarithmisch aufgetragen.

Abszisse: Konzentration, ebenfalls logarithmisch aufgetragen.

Kurve a: 30-Minuten-Werte Kurve b: 90-Minuten-Werte
Kurve c: 150-Minuten-Werte.

c) Vergleich Trypsin-Fibrinolysin:

Vergleicht man die mit Trypsin gewonnenen Kurven mit denjenigen, die mit Gewebshomogenat erhalten wurden, findet man eine bemerkenswerte Übereinstimmung. Der Unterschied zwischen Trypsin und Fibrinolysin tritt jedoch augenfällig in Erscheinung, wenn man die Lysiswerte aus beiden Versuchsreihen nach einer Versuchsdauer von 150 Minuten (Abb. 4 und Abb. 11) gegenüberstellt. Das Ergebnis geht aus der Abbildung 13 hervor.

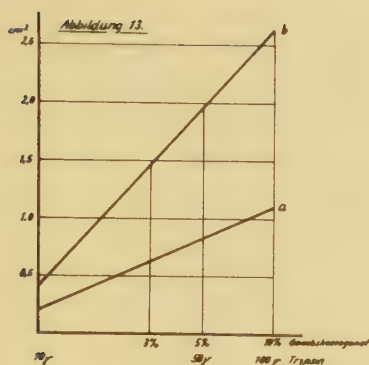


Abb. 13: Ordinate: gelöste Fläche in cm^2 .

Abszisse: Konzentrationen des Gewebshomogenats und der Trypsinlösung, logarithmisch aufgetragen.

Kurve a: 150-Minuten-Werte der Trypsinlösungen,
Kurve b: 150-Minuten-Werte der Gewebshomogenate.

In Abbildung 13 zeigt die Fibrinolysin- gegenüber der Trypsinkurve einen erheblich größeren Neigungswinkel, wenn man als Ordinate die gelöste Fläche in cm^2 in dekadischem Maßstab und als Abszisse die jeweilige Konzentration logarithmisch aufträgt. Es scheint als ob Fibrinolysin verglichen mit dem Trypsin gegenüber Fibrin eine größere Aktivität besitzt. Dies würde die Ansicht von CHRISTENSEN (38) bestätigen.

7. Aktivierung der Fibrinolyse des Gewebshomogenates mit Streptokinase.

Um zu prüfen, ob durch Streptokinase eine Steigerung der Aktivität erfolgt, wurde dem Gewebshomogenat Streptokinase ("Varidase", Fa. Lederle) zugefügt. Getestet wurden folgende Lösungen unter den üblichen Versuchsbedingungen:

- I: 0,5 ml 10 %iges Homogenat + 0,25 ml Aqua dest.
 II: 0,5 ml 10 %iges Homogenat + 0,25 ml = 150 E Streptokin.
 III: 0,5 ml 8 %iges Homogenat + 0,25 ml Aqua dest.
 IV: 0,5 ml 8 %iges Homogenat + 0,25 ml = 150 E Streptokin.
 V: 0,5 ml 5 %iges Homogenat + 0,25 ml Aqua dest.
 VI: 0,5 ml 5 %iges Homogenat + 0,25 ml = 150 E Streptokin.
 VII: 0,5 ml 3 %iges Homogenat + 0,25 ml Aqua dest.
 VIII: 0,5 ml 3 %iges Homogenat + 0,25 ml = 150 E Streptokin.

Die Versuchsergebnisse gehen aus Abbildung 14 hervor. Die Abbildung zeigt, daß die Fibrinolyse durch Endometrium-homogenat durch Streptokinase unter den gewählten Versuchsbedingungen aktiviert wird. Wie die Abbildung 14 ferner zeigt, fand sich bei fast allen Homogenaten bei Zugabe von Streptokinase eine Steigerung der Aktivität, die bei 5 %igem Homogenat (Kurve VI) am stärksten ausgeprägt war. Bei 3 %igem Homogenat war dagegen ein Absinken der Aktivität nach Streptokinasezugabe (Kurve VIII) zu beobachten.

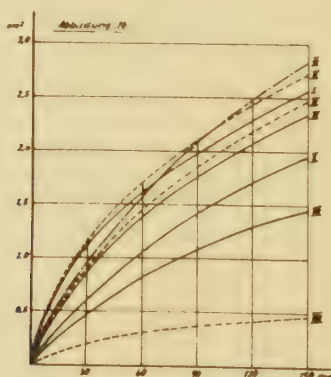


Abb. 14: Ordinate: gelöste Fläche in cm^2 .
 Abszisse: Zeit in Minuten.

Kurvenbezeichnung siehe nächste Seite.

Kurve I: 0,5 ml 10 %iges Homogenat + 0,25 ml Aqua dest.
 Kurve II: 0,5 ml 10 %iges Homogenat + 0,25 ml = 150 E Str.
 Kurve III: 0,5 ml 8 %iges Homogenat + 0,25 ml Aqua dest.
 Kurve IV: 0,5 ml 8 %iges Homogenat + 0,25 ml = 150 E Str.
 Kurve V: 0,5 ml 5 %iges Homogenat + 0,25 ml Aqua dest.
 Kurve VI: 0,5 ml 5 %iges Homogenat + 0,25 ml = 150 E Str.
 Kurve VII: 0,5 ml 3 %iges Homogenat + 0,25 ml Aqua dest.
 Kurve VIII: 0,5 ml 3 %iges Homogenat + 0,25 ml = 150 E Str.

Tabelle.

=====

I = Laufende Nummer
 II = Präparat-Nummer
 III = Klinische Diagnose
 IV = Histologische Diagnose
 V = Zyklusphase
 VI = Fibrinolysin-Einheiten.

1a. Schleimhaut der Proliferationsphase.

I	II	III	IV	V	VI
1	11/57	Uterus myomatos. Hypermenorrhoe	Uterus myomat.	Prol.	0,2
2	102/57	Uterus myomatos.	zellreiches Fibromyom	Prol.	0,2
3	110/57	Blutungsstörung	Schleimhaut der Prolif.	Prol.	1,4
4	114/57	Blutungsstörung	reichlich Stro- ma, wenig Drüs.	Prol.	1,4
5	121/57	Cervixpolyp	Schleimhaut der Prolif.	Prol.	0,5
6	139/57	Blutungsstörung	Schleimhaut der Prolif.	Prol.	0,3
7	141/57	Uterus myomatos.	Schleimhaut der Prolif.	Prol.	2,0

I	II	III	IV	V	VI
8	202/57	Dauerblutung	Schleimhaut der Prolif.	Prol.	1,85
9	203/57	Cervixpolyp	frühe Prolife- rationsphase	Prol.	0,95
10	380/57	Dauerblutung	Schleimhaut der Prolif.	Prol.	2,5

Der Mittelwert wurde mit 1,1 Fibrinolysin-Einheiten errechnet, der mittlere Fehler des Mittelwertes mit $\pm 0,25$.

1b. Schleimhaut der Sekretionsphase.

I	II	III	IV	V	VI
11	1482/56	Neoplasmaverdacht bei Verdacht auf Magen-Ca.	sekretorische Schleimhaut mit großzelligem Stroma	Sekr.	7,8
12	59/57	Dauerblutung	Schleimhaut der Sekretionsphase	Sekr.	10,0
13	88/57	Collum-Ca II	Schleimhaut der Sekretionsphase	Sekr.	4,8
14	111/57	funktionelle Blutungsstörung	Schleimhaut der Sekretionsphase	Sekr.	7,2
15	145/57	Menorrhagien	sekretor. Schleim- haut u. Cervixpol.	Sekr.	3,0
16	207/57	Dauerblutung	Sekretions- schleimhaut	Sekr.	2,5
17	362/57	Blutungsstörung	Schleimhaut der Sekretionsphase	Sekr.	4,6
18	365/57	Menorrhagien	Sekretions- schleimhaut	Sekr.	2,8
19	370/57	Dauerblutung	späte Sekretion	Sekr.	12,0

Der Mittelwert wurde mit 5,3 Fibrinolysin-Einheiten errechnet, der mittlere Fehler des Mittelwertes mit $\pm 0,99$.

2. Schleimhaut bei glandulär-cystischer Hyperplasie.

I	II	III	IV	V	VI
20	1472/56	Dauerblutung	Gland.cyst.Hyper.	Hy.	3,8
21	60/57	Blutung post Kastrationsdos.	" " "	"	6,2
22	81/57	funktionelle Blutungsstörung	" " "	"	4,8
23	173/57	Verdacht auf Endometritis	" " "	"	7,2
24	208/57	Klimakterische Blutungen	" " "	"	4,8

Der Mittelwert wurde mit 5,4 Fibrinolysin-Einheiten errechnet, der mittlere Fehler des Mittelwertes mit $\pm 0,6$.

3a. Irreguläre Endometrien.

I	II	III	IV	V	VI
25	46/57	Cyst. Tumor Follikelcyste?	Endometritis	Endometritis	1,5
26	113/57	fraglicher Frühabort	Endometritis	" "	2,5
27	146/57	praeklimakter. Blutungsstörung	Proliferation stellenweise Hyperplasie	irreguläres Endometr.	1,6
28	174/57	submuköser Myomknoten	irreguläres Endometrium der Follikelphase		0,3
29	97/57	funktionelle Blutungsstörung	deziduale Stro- makomplexe	Zustand nach Abort	0,2
30	144/57	"	Abortreste	"	0,2
31	369/57	"	"	"	0,9

3b. Uterus-Carcinome.

I	II	III	IV	V	VI
32	1471/57	Corpus-Ca	Adeno-Carcinom	Ca	0,3
33	101/57	Collum-Ca	nicht verhornendes unreifes Plattenepithelcarcinom		0,2

8. Fehlerberechnung.

Der mittlere Fehler des Mittelwertes wurde nach folgender Formel berechnet:

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \left[\sum (x_i - \bar{x})^2 - \left[\frac{\sum (x_i - \bar{x})}{n} \right]^2 \right]$$

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

III. Untersuchungsergebnisse.

1. Normales Endometrium.

Es wurden 10 Endometrien der Proliferationsphase (vom 5. - 15. Zyklustag) und 9 Endometrien mit deutlichem histologischen Bild der Sekretionsphase (vom 18. - 28. Zyklustag) nach der auf Seite 19 angegebenen Methode untersucht. Die Versuchsergebnisse gehen aus der Tabelle hervor. Es ist zu erkennen, daß unter den gewählten Versuchsbedingungen in der Sekretionsphase das Endometriumhomogenat die höhere fibrinolytische Aktivität besitzt. Das Endometrium der Proliferationsphase zeigt im Mittel eine fibrinolytische Aktivität von 1,1 Fibrinolysin-Einheiten, in der Sekretionsphase fand sich dagegen eine Aktivität von 5,3 Fibrinolysin-Einheiten im Mittel. Der Unterschied beider Gruppen ist bei Anlegung einer 36 Grenze statistisch gesichert.

2. Glandulär cystische Hyperplasie.

Am Schleimhautbild der glandulär-cystischen Hyperplasie wurde in 5 Fällen die fibrinolytische Aktivität bestimmt. Es ergab sich durchschnittlich eine höhere fibrinolytische Aktivität von 5,4 Fibrinolysin-Einheiten. Der Unterschied gegenüber dem normalen Endometrium der Proliferationsphase ist trotz der geringen Fallzahl statistisch zu sichern.

3. Andere Schleimhautbilder und Carcinom.

In einer Reihe von Untersuchungen wurde die Fermentaktivität bei irregulären Endometrien, in der Decidua und bei Gebärmutter-Ca bestimmt. Die Ergebnisse sind, wie zu erwarten, uneinheitlich. Die Zahl der durchgeführten Untersuchungen ist zu gering, um einen sicheren Vergleich mit dem normalen Endometrium zu ermöglichen.

IV. Diskussion.

=====

Aus den Untersuchungsergebnissen geht eindeutig hervor, daß die fibrinolytische Aktivität des Endometriumhomogenates während des Menstrualzyklus Schwankungen unterworfen ist. Es konnte festgestellt werden, daß das Endometrium in der Sekretionsphase die höhere fibrinolytische Aktivität besitzt. Dieser Aktivitätsanstieg konnte statistisch gesichert werden.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von HUGGINS, VAIL und DAVIS (54) und PAGE, GLENDENING u.a. (97,98) konnte eine Profibrinolysinaktivierung in dem verwendeten Substrat ausgeschlossen werden, da die Platten in der von uns gewählten Versuchsanordnung als profibrinolysinfrei angesehen werden müssen. Wir müssen annehmen, daß es sich bei unseren Untersuchungen am Endometriumhomogenat um die Bestimmung des Fermentes Fibrinolysin, das durch Verdünnung aktiviert wurde, gehandelt hat. Es ist aber auf Grund unserer Versuche nicht zu entscheiden, ob es sich dabei um die Wirkung eines intrazellulär vorkommenden Enzyms handelt, das bei der Zerstörung der Zellen infolge der Homogenisierung freigesetzt wurde, oder ob es sich lediglich um die Austestung des im Blutplasma vorkommenden und durch unsere Versuchsanordnung aktivierten Fibrinolysins handelt. Ein blutplasmafreies Gewebsmaterial wird kaum zu erhalten sein. Es kann ferner auf Grund unserer Versuchsanordnung nicht sicher die Mitwirkung der im alkalischen Milieu wirkenden proteolytischen Fermente abgegrenzt werden.

Aus diesen kritischen Bemerkungen geht die Schwierigkeit der Deutung der Versuchsergebnisse hervor. Es ist nach der bisher vorliegenden Literatur nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob man in Zellen selbst ein fibrinolytisches Ferment vermuten darf. Es scheint aber auf Grund der vorliegenden Arbeiten sicher zu sein, daß neben dem Plasma auch im Gewebe ein Aktivator der Fibrinolyse vorkommt (ASTRUP, ALBRECHTSEN). LEWIS und FERGUSON wiesen im Hundeuterus eine Fibrinokinaseaktivität nach. ALBRECHTSEN kommt auf Grund seiner Untersu-

chungen am Endometrium zu dem Schluß, daß die Gebärmutter-schleimhaut einen Gewebsaktivator der Fibrinolyse enthält, dessen Aktivität in der Sekretionsphase höher zu sein scheint. Diese Feststellung ist mit unseren Untersuchungen in Übereinstimmung zu bringen. In unseren Versuchen wurde die Aktivierung durch eine 20-fache Verdünnung des Gewebshomogenates erreicht (34). Die höhere fibrinolytische Aktivität des Homogenates könnte auch durch eine Mitwirkung des primär vorhandenen höheren Gehaltes des Gewebes an Gewebekinasen bedingt sein.

In unseren Untersuchungen konnte eine eindeutige Beziehung zwischen der fibrinolytischen Aktivität des Homogenates und dem morphologischen Bild des Endometriums gefunden werden. Während der Wachstumsphase des Endometriums war die fibrinolytische Aktivität nur gering. Das steht in Übereinstimmung mit anderen fermentchemischen und histochemischen Untersuchungen, wonach in der Proliferationsphase die Fermentaktivität erst langsam ansteigt. Anders liegen die Verhältnisse dagegen in der Sekretionsphase. Hier steht im Gegensatz zur Proliferationsphase die Bildung von Kohlehydraten im Vordergrund. Zur Zeit der Eieinbettung herrscht ein Funktionsmaximum, wie man aus vielen chemischen und histochemischen Einzelbeobachtungen entnehmen kann.

Die Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität zur Zeit der Sekretion ist mit diesen Untersuchungen in gute Übereinstimmung zu bringen. Wir dürfen annehmen, daß also generell im Endometrium, zumindest in vitro, ein Anstieg der Fermentaktivität erfolgt. Es läßt sich aber auf Grund des kleinen Materials nicht entscheiden, zu welcher Zeit des Zyklus die Aktivität am höchsten ist, ob im Beginn der Sekretionsphase oder am Ende unmittelbar vor der Menstruation. Wir wissen, daß das Endometriumswachstum hormonal stimuliert wird. In der Proliferationsphase steht die Schleimhaut hauptsächlich unter Oestrogeneinfluß, in der Sekretionsphase dagegen unter dem Einfluß des Gelbkörperhormons. Die erhobenen Befunde könnten darauf hindeuten, daß die Erhöhung der fibrinolyti-

schen Aktivität in der Sekretionsphase durch die Wirkung des Corpus-Luteum-Hormons verursacht wird.

Es ist bekannt, daß das Menstrualblut kein Fibrinogen enthält (11,12,25,43,80,108,124). Es liegt nahe, die Gerinnungsunfähigkeit des Menstrualblutes mit einer gesteigerten Fibrinolyse im Endometrium in Beziehung zu bringen, da bei der Menstruation Gewebe in größerem Ausmaße zu Grunde geht und die Freisetzung von Fermenten möglich erscheint. Bevor mehr auf diese Hypothese eingegangen wird, sollen in kurzen Zügen die Theorien erläutert werden, die über die Gerinnungsunfähigkeit des Menstrualblutes aufgestellt worden sind.

Aus der Vielzahl der Arbeiten, die bereits über dieses Thema veröffentlicht wurden, lassen sich folgende vier Theorien herausstellen:

- Theorie I : Gegenwart eines Antikoagulans.
- Theorie II : Veränderungen im peripheren Blut.
- Theorie III : Abwesenheit eines oder mehrerer Elemente, die für die Gerinnung normalen Blutes nötig sind.
- Theorie IV : Vorhandensein eines lytischen Agens in der Uterusmucosa.

ad Theorie I: Gegenwart eines Antikoagulans.

Das Vorhandensein von antikoagulierenden Substanzen wurde von SCHICKELE (118), KROSS (68,69) und KING (62) in Erwägung gezogen. Ältere Autoren machten die Beimischung des alkalischen Cervixschleims oder des saueren Vaginalsekrets für die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes verantwortlich. Mit der zunehmenden operativen Tätigkeit erkannte man jedoch, daß das Blut bereits im Uteruscavum ungerinnbar ist und suchte nach neuen Erklärungen. KLAUS (63) beobachtete während der Menstruation protrahierte Gerinnungszeiten des Gesamtblutes. Er glaubte, daß den Cholerinderivaten, die während der Menstruation mit dem Menstrualblut ausgeschieden werden, die Eigenschaft zukomme, die Gerinnungszeit zu verlängern. Er sprach die Vermutung aus, daß der Gerinnbarkeitsmangel des Menstrualblutes durch die Anwesenheit dieser Basen zustandekomme. FELLNER (40) dagegen machte einen angeblich im Corpus luteum

produzierten und durch den Uterus ausgeschiedenen Stoff für die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes verantwortlich. Diese Vermutung fand durch die Untersuchungen von PALLA (99), der heparinartige Substanzen im Follikelsaft fand, eine Stütze. Wahrscheinlich handelt es sich jedoch bei der "heparinartigen Substanz im Follikelsaft" um Profibrinolysin, das KAULLA und SHETTLES (59,60) in ganz erheblichen Mengen in der menschlichen Follikelflüssigkeit nachweisen konnte. Für eine "Ausscheidung durch den Uterus" konnten allerdings bisher keine einwandfreien Beweise erbracht werden. GLUECK und MIRSKY (43) und LOZNER, TAYLOR und TAYLOR (80) sprachen sich nach eingehenden Untersuchungen gegen das Vorhandensein von Antikoagulantien oder antikoagulierenden Faktoren aus. Erst im Jahre 1947 traten ASPLUND und HOLMGREEN (3) wieder für diese Theorie ein. Sie fanden sowohl während der Menstruation, als auch bei pathologischen Blutungen eine Vermehrung der Mastzellen in der Uterusmucosa. Da die Mastzellen Heparin enthalten, glaubten sie, hierdurch die Ungerinnbarkeit des uterinen Blutes erklären zu können. Die Möglichkeit, daß diese Zellen mit der Freisetzung von Blutgerinnungsinhibitoren zu tun haben, ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen.

ad Theorie II: Veränderungen im peripheren Blut.

In der älteren Literatur wurden vielfach Veränderungen im zirkulierenden Blut für die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes verantwortlich gemacht. BIRNBAUM und OSTEN (zitiert aus 35) glaubten im Jahre 1912, die Ursache für die mangelnde Gerinnung durch eine Fermenterniedrigung im Blutserum infolge Kalkarmut erklären zu können. BELL (11,12), sowie CHRISTEA und DENK (25) konnten dagegen normale Ca-Werte im peripheren Blut nachweisen. SCHEPETINSKY (117) erklärte, daß die Ca-Schwankungen während der Menstruation individuell verschieden, unwesentlich seien und im Rahmen der Norm blieben. BOCK (18) konnte in den Tagen der Mensesblutung ebenso wenig wie LOZNER, TAYLOR und TAYLOR (80) Schwankungen oder Veränderungen im Ca-Spiegel des peripheren Blutes nachweisen.

Die Thrombocyten haben bekanntlich für das Zustandekommen der Blutgerinnung eine große Bedeutung. HIRSCH und HARTMANN (52) fanden 1926 in 16 fast täglich über mehrere Monate untersuchten Frauen im Blut ein erhebliches Ansteigen der Thrombocytenzahl während der Menstruation, manchmal bis fast auf das Doppelte der Normalwerte. Der Gipfel der Kurve lag in der Mehrzahl der Fälle gegen Ende der Periode. In den anderen Phasen des mensuellen Zyklus waren die Schwankungen in den Thrombocytenzahlen gering; eine besondere Gesetzmäßigkeit konnten sie hier nicht feststellen. Bei vier untersuchten Schwangeren und zwei Mädchen von 13 und 14 Jahren ohne Menstruation blieben die Thrombocytenzahlen einigermaßen konstant. Die Autoren sind der Ansicht, daß die Thrombocytensteigerung während der Menstruation in der Hauptsache durch die Blutung als solche bedingt ist und daß diese Erhöhung als Schutzmaßnahme des Körpers aufzufassen ist. MASAKATSU KATO (87) sprach sich gegen die Ansicht aus, daß der Abfall der Thrombocyten bei Eintritt der Menstruation die Ursache der Blutung sei, und berichtete von seinen Untersuchungsergebnissen, nach denen die Verminderung der Blutplättchen bereits vor dem Eintritt der Blutung zustandekomme. BENHAMON und NOUCHY (15) fanden während der Menstruation eine Verringerung, in der Menopause keine Änderung und während der Gravidität eine Zunahme der Thrombocyten. Nach diesen Autoren sollen bei der Entbindung die Thrombocyten abnehmen. Die Abnahme ist post partum besonders ausgeprägt; nach 8 - 10 Tagen ist die Normalzahl erreicht. Nach HEILMEYER (50) liegt der Tiefpunkt der Thrombocytenzahl am Beginn der Menses, wobei die Hälfte bis $1/5$ der Ausgangswerte erreicht werden kann. Mit Beendigung der Menstruation erfolgt ein Anstieg der Thrombocytenzahl, der Höhepunkt liegt im Intermenstruum. Nach BELLER und GRAF (13) erklärt die Thrombocytenabnahme die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes keineswegs, da die Plättchenzahlen dann schon unter $100\ 000 / \text{mm}^3$ absinken müßten, um die Gerinnung wesentlich zu hemmen. Die verlängerten Werte des Heparintoleranztestes und die Erhöhung des Protamintiters während der Menstruation

führen diese Autoren auf die Thrombocytenverminderung zurück. Eine vermehrte Heparinwirkung im Gesamtblut während der Periode konnten BELLER und NAEGELE (14) aber nicht nachweisen.

ADAMS (1) fand gegen Ende der praemenstruellen Phase vor dem Einsetzen der Menstruation Gerinnungszeiten, die gegenüber den sonst gefundenen Werten stark verzögert sind und einer Hypoprothrombinaemie von durchschnittlich 80 % entsprechen. Mit Beginn der Periode setzt bei Eintreten der Blutung eine Prothrombinvermehrung ein, die bei den Frauen entweder Durchschnittswerte von 100 % ergibt, bei einem Teil der Frauen sogar einen Wert darstellt, der einer Hyperprothrombinaemie gleichkommt. Nach seiner Meinung dürfte es keinem Zweifel unterliegen, daß die Prothrombinvermehrung unmittelbar vor der Menstruation und bei ihrem Auftreten in ursächlichem Zusammenhang mit der Ovarialfunktion steht. Er glaubte ferner annehmen zu dürfen, daß der vor der Menstruation bei allen Frauen nachweisbare Prothrombinsturz zu seinem Teil dazu beiträgt, die Blutungsbereitschaft für das Zustandekommen der Menstruation zu erhöhen. Er sieht im Gegensatz hierzu die Aufgabe des plötzlichen Anstiegs des Prothrombinspiegels bei der Periode darin, einen übermäßigen Blutverlust zu verhindern. Diese Ansicht schien in den Untersuchungen von BASERGA, ROSTI und FURIAN (9) eine Stütze zu finden; diese Autoren fanden nämlich einen erhöhten Prothrombinverbrauch während der Menstruation. Die Untersuchungsergebnisse von BAYERLE und MARX (10), welche die Prothrombinmengen gesunder Frauen im geschlechtsreifen Alter im Kapillarblut in Einheiten mit einem Zweistufenverfahren, also einer exakten Methode, bestimmten und die Ergebnisse von ELGHAMMER und Mitarbeitern (38) und SAMUEL und BELLONI (111), die ebenfalls auf neueren Untersuchungen beruhen, sprechen jedoch ganz entschieden gegen die ADAMS'sche Ansicht. Alle diese Autoren fanden nämlich keinerlei Veränderungen im Prothrombinspiegel in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus.

Nach LOZNER, TAYLOR und TAYLOR (80) und HUGGINS, VAIL und DAVIS (54) zeigt das periphere zirkulierende Blut während der Menstruation keine Veränderungen, sondern normale Gerinnungsverhältnisse. SMITH und SMITH (115) allerdings fanden eine Aktivierung des fibrinolytischen Enzymsystems im Gesamtblut während der Periode. Die gleiche Beobachtung teilen WILLSON und MUNNEL (125) und MARX und ROVATTI (86) mit. Dennoch dürfte die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes nicht wesentlich durch zyklusgebundene Abweichungen des Gesamtblutes verursacht sein. Für diese Meinung sprechen auch die Beobachtungen während der Antikoagulantientherapie, denn nach MERZ (88) führen Heparin(oide) und Cumarinpräparate nur in Ausnahmefällen zu Menorrhagien. Bestimmte Veränderungen des fibrinolytischen Systems, wie sie die oben genannten Autoren mitteilen, dürften nicht die Ursache, sondern eine Begleiterscheinung der Mensesblutung sein (13).

ad Theorie III: Abwesenheit eines oder mehrerer Elemente, die für die Gerinnung normalen Blutes nötig sind.

a) Calcium: Nach den Untersuchungen von BELL (11,12), CHRISTEA und DENK (25) aus den Jahren 1910 bis 1919 und LOZNER, TAYLOR und TAYLOR (80) von 1942 ist der Calciumgehalt des Menstrualblutes wie der normalen Blutes.

b) Fibrinogen: DIENST (35) ist wohl der einzige Autor, der von einem normalen Fibrinogengehalt des Menstrualblutes berichtete. Die Untersuchungen von BELL (11,12), CHRISTEA und DENK (25), WHITEHOUSE (124), RONA und WALDBAUER (108), GLUECK und MIRSKI (43) und LOZNER, TAYLOR und TAYLOR (80) dagegen erbrachten Ergebnisse, die in krassem Gegensatz zu der Auffassung von DIENST stehen. Keiner dieser Autoren konnte im Menstrualblut Fibrinogen nachweisen.

c) Thrombin: JANSEN (56) steht mit seiner Behauptung, im Menstrualblut sei Thrombin vorhanden, ebenfalls allein. BELL (11,12), GLUECK und MIRSKY (43) und LOZNER, TAYLOR und TAYLOR (80), um nur einige Autoren zu nennen, kamen nämlich auf Grund ihrer Untersuchungen zu einer gegenteiligen Ansicht.

d) Antithrombin: Die Meinung von DIENST (35), die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes beruhe auf seinem erhöhten Antithrombingehalt, der für das fehlende Prothrombin verantwortlich sei, wurde durch die Untersuchungen von GLUECK und MIRSKY entkräftet, die keinen Thrombininhibitor (Heparin-Antithrombin) im Menstrualblut finden konnten.

e) Prothrombin: JANSEN (56) glaubte im Menstrualblut Thrombogen (=Prothrombin) gefunden zu haben, durch die Arbeiten von DIENST (35), GLUECK und MIRSKY (43) und LOZNER, TAYLOR und TAYLOR (80) wird er jedoch widerlegt.

f) Thrombokinase: Nach DOGLIOTTI (36), GLUECK und MIRSKY (43) und BAGNATI (7) ist im Menstrualblut Thrombokinase nachzuweisen.

Aus all diesen Untersuchungen kann man schließen, daß das völlige Fehlen des Fibrinogens im Menstrualblut entscheidend für dessen Ungerinnbarkeit verantwortlich ist. ELERT und NOLD (37) bestätigten vor kurzem nicht nur das völlige Fehlen des Fibrinogens, sondern fanden außerdem noch eine Verminderung der Faktoren V und VII im Menstrualblut. Die Verminderung der Gerinnungsfaktoren, vor allem aber das Fehlen des Fibrinogens im Menstrualblut, läßt sich wohl am besten mit der IV. Theorie über die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes erklären.

ad Theorie IV: Vorhandensein eines lytischen Agens in der Uterusmucosa.

Diese Theorie gewinnt im neueren Schrifttum immer mehr an Bedeutung, nachdem auch in älteren Veröffentlichungen Vermutungen in dieser Richtung geäußert wurden. Schon HALBAN und FRANKL (47) brachten die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes mit einem tryptischen Ferment der Uterusmucosa in Verbindung. Nach ihrer Ansicht wird das die Schleimhaut passierende Blut zur Zeit des Menstruationsbeginnes durch das tryptische Ferment, das die Oberfläche durchtränkt, ungerinnbar gemacht. FRANKL und ASCHNER (42) berichteten 1911, daß die Uterusdrüsen im praemenstruellen Stadium große Mengen eines proteolytischen Fermentes ("Trypsin") produzieren, das durch

Andauung der oberflächlichen Schleimhautschichten die Menstruation hervorrufe. Aktivierend soll dabei die menstruelle Hyperaemie wirken. Letzteres begründen die Verfasser mit dem Hinweis auf das ROSENBACH'sche Tierexperiment mit Trypsin, das in seiner Wirkung durch Hyperaemie gesteigert werden soll. WHITEHOUSE (124) vertrat nach 1914 erstmalig die Ansicht, daß das austretende Blut im Uteruscavum zuerst gerinnt und nachher durch sein sogenanntes "spezifisches Fibrinolysin", das seiner Ansicht nach die Uterusdrüsen sezernieren, wieder aufgelöst wird.

RONA und WALDBAUER (108) untersuchten 1928 den Gesamteiweißgehalt des Menstrualblutes, den Eiweißgehalt des Plasmas und den Rest-N und Aminosäure-N des Menstrualblutes. Sie fanden, daß Gesamt- und Plasma-Eiweißgehalt des Venen- und des Menstrualblutes nicht verschieden sind. Die Rest-N-Erhöhung und die Aminosäure-N-Reste, die sie im Menstrualblut vorfanden, ließen sie auf einen Eiweißabbau während der Menstruation schließen. Nach ihren Untersuchungen war der Rest-N am ersten Tag der Menstruation am höchsten, danach nahm er ab. Sie schlossen daraus, daß man den Grund des Abbaues in einer speziellen praemenstruellen Veränderung der Uterusschleimhaut suchen müsse. Die abnehmende und später völlig aufhörende fermentative Wirkung sei die Folge der Abstossung der Schleimhaut. In den Fällen, wo die Blutung sehr ergiebig ist, sei die Wirkung des relativ geringen Fermentes nicht so deutlich, worauf die manchmal unaufgelosten Blutkoagula zurückzuführen seien. Sie glaubten ferner, daß bei der Verringerung der Gerinnungsfähigkeit des Menstrualblutes die infolge der Fermentwirkung entstandenen Eiweißabbauprodukte eine Rolle spielen, weil sie die Kolloidstabilitätsverhältnisse des Fibrinogens verändern.

CAFFIER (24) wies 1930 in seinen Untersuchungen nach, daß Menstrualblut im Gegensatz zum Cubitalvenenblut proteolytische Fähigkeiten aufweist. Schleimhautpartikel der menstruellen Phase seien proteolytisch am aktivsten. Den menstruellen Zerfall, der nach seiner Ansicht innerhalb

von 20 - 30 Stunden stattfindet, führt er auf das Ausbleiben vom Corpus luteum zurück, wodurch die Zellen geschädigt und Stoffwechselstörungen erleiden würden. Infolge ihrer Resistenzverminderung würden sie für das tryptische Ferment angreifbar, das für die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes verantwortlich zu machen sei.

GLUECK und MIRSKY (43) vermuteten 1941, wie WHITEHOUSE (124) bereits 1914, daß das die Schleimhaut verlassende Blut zunächst gerinnt und daß anschließend das Gerinnsel durch ein hypothetisches lytisches Agens wieder aufgelöst wird. Die gleiche Ansicht vertraten LOZNER, TAYLOR und TAYLOR (80) und HUGGINS, VAIL und DAVIS (54), die für die Verflüssigung eine Protease verantwortlich machten.

PAGE, GLENDENING und PARKINSON (97,98) stellten in ihren Untersuchungen von 1954 ebenfalls fest, daß das Blut im Uteruscavum erst einmal gerinnt und dann wieder aufgelöst wird. Sie vermuteten jedoch, daß diese Lysis durch Fibrinolysin erfolgt, dessen Vermehrung im Endometrium in der praemenstruellen und menstruellen Phase sie nachweisen konnten. Der Gehalt an fibrinolytischem Enzym ist während der Menstruation am höchsten. Die Aktivität steigt tatsächlich und beruht nicht etwa auf einem Absinken des Antifibrinolysins.

ALBRECHTSEN (2) bestätigte 1956 das Vorhandensein eines fibrinolytischen Enzyms im Endometrium und Menstrualblut. Er fand ferner einen Aktivator von Profibrinolysin und große Mengen einer Vorstufe des Profibrinolysinaktivators. Der Aktivator des Profibrinolysins im Menstrualblut gleicht dem im Endometrium gefundenen und erklärt das Fehlen von Fibrin und Fibrinogen im normalen Menstrualblut. Dieser Profibrinolysinaktivator nimmt nach dem ersten Tag der Menstruation ab. Dies bestätige die Annahme, er stamme aus dem Endometrium, da das meiste Gewebe während des ersten Tages der Menstruation abgestoßen werde. Die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes beruht also auf einem fibrinolytischen Prozeß, der durch den hohen Gehalt des Endometriums an

Fibrinolysin in der praemenstruellen Phase des Zyklus und während der Menstruation ausgelöst wird.

Nach unserer Ansicht dürfte die Annahme eines fibrinolytischen Agens im Menstrualblut die größte Wahrscheinlichkeit besitzen. Auf Grund der vielen Untersuchungen über die Fibrinolyse kann man annehmen, daß im Menstrualplasma ein aktiviertes fibrinolytisches System vorliegt, das zum Abbau von Fibrin oder auch Fibrinogen befähigt ist.

Wie nun dieser Vorgang im einzelnen abläuft, darüber besteht noch keine völlige Klarheit, insbesondere darüber wie weit erst eine Gerinnung einsetzt und darüber ob das fibrinolytische Ferment in der Hauptsache Fibrin oder Fibrinogen abbaut. Grundsätzlich kann eine Afibrinogenaemie auf zwei Wegen entstehen:

1. Geronnenes Blut wird wieder verflüssigt, es handelt sich um eine Fibrinolyse.
2. Es kommt garnicht erst zur Ausbildung eines Fibringerinnsels, sondern das Fibrinogen wird fibrinolytisch abgebaut, ehe sich überhaupt ein Fibringerinnsel bilden kann. Es handelt sich um eine Fibrinogenolyse.

Beide Möglichkeiten lassen sich für das Menstrualblut diskutieren.

Theorie I. besagt: Das Menstrualblut gerinnt. Dadurch kommt die Verminderung der Blutgerinnungsfaktoren der 1. und 2. Phase zustande. Das Fibrinogen wird in Fibrin umgewandelt und dann fibrinolytisch abgebaut. Beim Leichenblut und für die Flüssigkeit des Blutes in Körperhöhlen wird allgemein dieser Vorgang angenommen, es handelt sich um eine Fibrinolyse. Das Blut in Körperhöhlen kann aber auch durch starke Bewegung und Abscheidung von Fibrin an Wandungen defibriniert werden. Nun kommen aber normalerweise im Cavum uteri sicher keine größeren Thromben vor, es ist aber möglich, daß zahlreiche kleine Thromben aufgelöst werden. RUNGE hat einmal gesagt, der Thrombus schmilzt bei der Fibrinolyse wie Zucker im Kaffee. Für den

Fall der uterinen Blutung wäre dann eher Staubzucker anzunehmen.

Theorie II. besagt: Das Blut gerinnt überhaupt nicht. Durch das aktivierte Fibrinolysin wird gleich das Fibrinogen abgebaut, es handelt sich um eine Fibrinogenolyse. Die anderen Blutgerinnungsfaktoren werden durch die proteolytischen Fermente abgebaut. Zusätzlich wirkt Heparin, das nicht vom Trypsin angegriffen wird. Zweifellos werden beim Abbau des Endometriums proteolytische Fermente frei, die die Blutgerinnungsfaktoren, soweit sie Eiweißkörper sind, abbauen können. Reines kristallisiertes Trypsin hat mindestens zwei unterschiedliche Wirkungen auf die Blutgerinnung. Es kann durch direkte Wirkung auf das Prothrombin die Thrombinbildung auslösen. Zum anderen bewirkt es eine Labilisierung des Gerinnungssystems. Es bewirkt aber auch, und das ist vielleicht wesentlich, eine Aktivierung der Fibrinolyse. Bei längerer Einwirkung werden alle Blutgerinnungsfaktoren mit Ausnahme des Heparins abgebaut. Gegen die Annahme, daß es sich um schon einmal geronnenes Blut handelt, wird angeführt, daß Faktor V und VIII vorkommen, die normalerweise bei der Gerinnung verbraucht werden sollen.

Welche von beiden Vorstellungen richtig ist, kann man zunächst noch nicht entscheiden. Wahrscheinlich laufen beide Vorgänge ab. Bei Störungen des Regulationsmechanismus infolge zu starker Blutung können jedenfalls Gerinnsel auftreten, entweder durch Überwiegen der Gerinnung oder durch zu geringe Fibrinolyse.

V. Zusammenfassung.

=====

- 1) In der Einleitung wird neben einem historischen Rückblick auf die früheren Deutungsversuche der Gerinnungsunfähigkeit des Menstrualblutes in einer kurzen Übersicht der gegenwärtige Stand der Blutgerinnungsphysiologie geschildert. Es werden die bis zum Abschluss der Arbeit bekannten Tatsachen über die einzelnen Gerinnungsfaktoren dargestellt unter besonderer Berücksichtigung des Fibrinolytins und der Ergebnisse von Fibrinolyseversuchen an Geweben weiblicher Genitalorgane.
- 2) In eigenen experimentellen Untersuchungen sollte die Frage der fibrinolytischen Fähigkeiten des Endometriums neu bearbeitet werden. Ziel der Arbeit war es
 - a) eine reproduzierbare, empfindliche Methode zur genauen Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität von Gewebsextrakten in Anlehnung an die bekannte Fibrinplattenmethode herauszuarbeiten und damit die Grundlage zu schaffen für
 - b) die Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität des Endometriums während verschiedener Zyklusphasen.
- 3) Als geeignet und genügend empfindlich für eine Fibrinolysebestimmung aus Gewebsextrakten erwiesen sich Fibrinplatten, die aus 8 ml einer gepufferten (0,15 M Veronalpuffer n. MICHAELIS, pH 7,6) 0,4 %igen Fibrinogenlösung unter Zusatz von 1 ml $Ca(H_2PO_2)_2$ in H_2O und 1 ml Thrombinlösung (Roche) (20 N.I.H.) zur Gerinnung gebracht wurden. Das evtl. vorhandene Profibrinolysin wurde durch 45-minütiges Erhitzen auf $85^\circ C$ zerstört.
- 4) Die Voruntersuchungen ergaben, daß bei diesen Platten
 - a) der zeitliche Verlauf der Fibrinolyse,
 - b) die Abhängigkeit der Lysis von der Konzentration nach einer bestimmten Gesetzmäßigkeit verläuft und daß
 - c) mit der Fibrinolyse durch Trypsin eine gewisse Übereinstimmung besteht und daß

- d) eine Aktivierung der Fibrinolyse durch Endometrium-extrakte, mit Streptokinase möglich ist.
- 5) Die zahlenmäßige Darstellung der Versuchsergebnisse erfolgte mit Hilfe einer Eichkurve, die unter selbstgewählten Bedingungen aufgestellt wurde. Als Maß für die Fibrinolyse wurden Fibrinolysineinheiten gewählt. Die statistische Sicherung der Versuchsergebnisse erfolgte nach den bekannten Regeln zum Vergleich von Stichprobenuntersuchungen.
- 6) An 10 Endometrien der Proliferations- und 9 Endometrien der Sekretionsphase wurde an sofort post op. entnommenen, weitgehend blutfreien Gewebshomogenaten (Verdünnung mit H_2O 1:20) die fibrinolytische Aktivität mit der oben angegebenen Methode überprüft. Es konnte festgestellt werden, daß in der Sekretionsphase die fibrinolytische Aktivität in den Gewebshomogenaten ansteigt. Diese Feststellung ließ sich trotz des kleinen Stichprobenumfanges statistisch sichern.
- An einer Reihe von Endometrien mit verschiedenen histologischen Bildern wurden ebenfalls Fibrinolysinbestimmungen vorgenommen. Es ergaben sich unterschiedliche Werte.
- 7) In der Diskussion werden die Versuchsergebnisse zu deuten versucht. Es muß auf Grund der Versuche als sicher angesehen werden, daß die fibrinolytische Wirkung im Endometrium vor der Menstruation ansteigt. Es kann aber nicht sicher entschieden werden, ob es sich dabei um eine endozelluläre Enzymwirkung oder um Aktivierung eines Plasmafibrinolysins handelt. Auch die Mitwirkung anderer proteolytischer Fermente kann nicht sicher ausgeschlossen werden.
- 8) Die bisher in der Literatur vertretenen Meinungen über das Zustandekommen der Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes wurden zusammengestellt. Nach der eigenen Ansicht muß die Fibrinolyse in den Mittelpunkt aller Erklärungsversuche zur Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes gestellt werden.

VI. Literatur.

=====

1. Adams W.: Zbl.f.Gynaekologie 27,1057 (1942).
2. Albrechtsen O.K.: Acta Endokrinologica 23,219 (1956).
3. Asplund A. und Holmgreen G.: Acta anat.(Basel)3,2 (1947).
4. Astrup T.: Acta physiol.scand.26,243 (1952).
5. Astrup T. und Müllertz St.: Arch.of Biochem.and Biophys. 40,2,S.346 (1952).
6. Astrup T. und Permin P.: Nature 161,689 (1948).
7. Bagnati E.P.: Fibrinolytic action of menstrual discharges.
• Boletín de la Sociedad de obstetrica y ginecologia de Buenos Aires.33,466 (1954) S.44.
8. Barker B.J.: J.exp.Med.10,343 (1908).
9. Baserga A., Rosti P. und Furian R.: Lancet 1950 II,460.
10. Bayerle H. und Marx R.: Geburtshilfe und Frauenheilkunde 11,767 (1948).
11. Bell W.B.: Principles of Gynecol., ed. 3 London 1919, Bailliere et Co.
12. Bell W.B.: Proc.Roy.Soc.Med.4,234 (1910).
J.Obstet.Gynec.Brit.EMP.21,209 (1912).
J.Path.and Bact.18,462 (1913).
13. Beller F.K. und Graf H.: Arch.f.Gynaekol.188,123 (1956).
14. Beller F.K. und Naegele M.: Arch.f.Gynaekol.188,411 (1957).
15. Benhamon E. und Nouchy A.: Münchn.Med.Wschr.48,1937 (1932).
16. Biggs R. and Macfarlane R.G.: Human blood Coagulation, Blackwell Scientific Publications (Oxford 1953).
17. Bjerrehuus J.: Scand.J.clin.Lab.Invest.4,179 (1952).
18. Bock A.: Zentralbl.f.Gynaekol.34,2178 (1928).
19. Bordet u. Delange L.: Ann.Inst.Pasteur 26,655,739 (1912).
20. Bremer E., Ober K.G. und Zander J.: Arch.Gynaekol.181,96 (1951).
21. Buchanan A.: Lond.M.Gaz.18,50 (1836).
22. Butler B.C., Graff S. und Graff A.B.: Amer.J.Obstetr.62, 506 (1951).
23. Butler B.C., Taylor H.C. and Graff S.: Amer.J.Obstetr.60, 564 (1950).
24. Caffier P.: Münchn.Med.Wschr.77,389 (1930).
25. Christea G.M. und Denk W.: Wien.Med.Wschr.23,234 (1910).
26. Christensen L.R.: J.Clin.Invest.28,163 (1949).

27. Christensen L.R.: J.gen.Physiol.30,149 (1946).
28. Christensen L.R. und Smith D.M.: Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 74,840 (1950).
29. Colgan J., Gates E. u. Miller L.L.: J.Exp.Med.95,531 (1952).
30. Damgaard E. u. Ungar G.: Amer.J.Physiol.171,717 (1952).
31. Daniel C. u. Florian S.: Rev.franc.de Gynec.et d' Obstet. 30,913 (1935).
32. Dastre A.: Arch.de Physiol.5,661 (1893);7,408 (1893).
33. Denis P.S.: zitiert aus Salibi B.S.: Surgery Gynecology 95,105 (1952).
34. Deutsch E.: Blutgerinnungsfaktoren, Deuticke Verlag Wien (1955).
35. Dienst A.: Münchn.Med.Wschr.59,2799 (1912).
36. Dogliotti V.: Fol.Gynaecol.29,119 (1932).
37. Elert R. u. Nold B.: Schweiz.med.Wschr.999 (1956).
38. Elghammer R.M. u. Mitarbeiter: Deutsche med.Wschr.22,779 (1950).
39. Elster K., Heilmann G. u. Otto H.: Arch.Gynaekol.190,31 (1957).
40. Fellner O.: Zentralbl.f.Gynaekol.1924,2745.
41. Ferguson J.H. u. Lewis J.H.: Federation Proc.9,39 (1950).
42. Frankl O. u. Aschner B.: Gynaekol.Rundschau 5,647 (1911).
43. Glueck H.J. u. Mirsky I.A.: Amer.J.Obstetr.a.Gynecol 42,2 (1941).
44. Green J.: Biochem.J.43,XXXII (1948).
45. Greenberg E.M.: Bull.New York Acad.Med.397 (1948). Amer.J.Obstetr.50,532 (1945).
46. Hagermann D.D. u. Villée C.A.: J.Biol.Chem.203,425 (1955) u.Endocrinology 53,667 (1953).
47. Halban O. und Frankl O.: Gynaekol.Rundschau 4,471 (1910).
48. Halse Th.: Die Fibrinolyse. Freiburg. Editio Cantor (1948).
49. Hechter O.: Vitamines and Hormones XIII,293 (1955).
50. Heilmeyer L.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie (Verlag G.Fischer 1935,S.70).
51. Hertig A.T. u. J. Rock: Amer.J.Obstetr.Gynecol.47,149 (1944).
52. Hirsch G. u. Hartmann E.: Zentralbl.f.Gynaekol.45,2883 (1926).
53. Holmberg C.G.: Arch.Kemi.,Mineral.Geol.17A,Nr.28 (1944).

54. Huggins C., Vail V. u. Davis M.: Amer.J.Obstetr.Gynecol.
46,78 (1943).
55. Jacobson K.: 3.Congr.Internat.Haematol.,Cambridge 1950
(549).
56. Jansen J.L.M.: Zentralbl.f.Gynaekol.48,1933 (1922).
57. Johnson Sh.A. u. Schneider Ch.L.: Science 117,229 (1953).
58. Kaplan M.H.: Science 101,120 (1945).
59. Kaulla K.N.: Schweiz.med.Wschr.77,313 (1947).
60. Kaulla K.N. u. Shettles L.B.: Klin.Wschr.32,468 (1954).
61. Kayle L.H. u. Hess W.: J.Lab.Clin.Med.47/2,278 (1956).
62. King I.L.: Amer.J.Physiol.57,444 (1921).
63. Klaus K.: Zentralbl.f.Gynaekol.47a,3187 (1929).
64. Kline D.L.: J.Biol.Chem.204,949 (1953).
65. Kocholaty W., Ellis N. u. Jensen H.: Blood 7,882 (1952).
66. Koller F.: Unser gegenwärtiges Wissen über die beschleunigenden Faktoren bei der Umwandlung des Prothrombins; 4.Kongress d.Europ.Haematol. Ges.; Amsterdam 1953.
67. Koller F., Lölliger A. u. Duckert F.: Acta haematol.6,1 (1951).
68. Kross I.: Amer.J.Obstetr.a.Gynecol.7,310 (1924).
69. Kross I.: Surg.Gynec.Obstetr.36,217 (1923).
70. de Leeuw N.K.M., Wright C.St. u. Morton J.L.: J.Lab.Clin.Med.40,791 (1952).
71. de Leeuw N.K.M., Wright C.St. u. Morton J.L.: J.Lab.Clin.Med.42,592 (1953).
72. Lewis J.H. u. Ferguson J.H.: Rev.d'Hematol.7,6 (1952).
73. " " " " " " : Proc.Soc.exp.Biol.Med.
71,677 (1949).
74. " " " " " " : Amer.J.Physiol.166,549 (1951).
75. " " " " " " : J.Clin.Invest.29,1059 (1950).
76. " " " " " " : Proc.Soc.exp.Biol.Med.
78,184 (1951).
77. " " " " " " : Amer.J.Physiol.170,636 (1952).
78. Lewis J.H., Howe A.G. u. Ferguson J.H.: J.Clin.Invest.
28,1507 (1949).
79. Lewis J.H., Ferguson J.H. u. Jackson B.D.: Proc.Soc.exp.
Biol.Med.72,703 (1949).
80. Lozner E.L., Taylor Z.E. u. Taylor F.H.L.: New England
J.Med.226,481 (1942).
81. Macfarlane R.G. u. Biggs R.: Blood 3,1167 (1948).

82. Mac Kay D.G., Hertig A.G., Bardawil W.A. u. Velardo J.T.:
J.Obstetr.Gynecol.8,22 (1956).
83. Malpighi M.: Boston Medical Library, Frankfurt,1683,
S.194; zit.aus Salibi: Surgery Gynecology
95,105 (1952).
84. Marbet R. u. Winterstein A.: Experientia Vol.X,7 (1954).
85. Marx R.: Internat.Tagung über Thrombose u. Embolie,
Basel 1954.
86. Marx R. u. Rovatti B.: Haematologica 36,685 (1952).
87. Masakatsu Kato: Zentralbl.f.Gynaekol.31,1804 (1933).
88. Merz W.R.: Die Behandlung der Thrombosen u. Lungen-
embolie mit Antikoagulantien, Basel:
S.Karger 1950.
89. Morawitz P.: Ergebn.Physiol.4,307 (1905).
90. Müllertz St.: Acta physiol.scand.28,29 (1953).
91. " " : " " " 26,174 (1952).
92. " " : " " " 27,264 (1952).
93. " " : Proc.Soc.exp.Biol.Med.82,291 (1953).
94. Müllertz St. u. Lassen M.: Proc.Soc.exp.Biol.Med.82,264
(1953).
95. Ober K.G.: in Seitz L. u. Amreich A.: Biologie und
Pathologie des Weibes, Band II, Urban und
Schwarzenberg 1952.
96. Owren P.A.: Acta med.scand.194,1 (1947).
97. Page E.W., Glendening M.B. u. Parkinson D.: Amer.J.Obstet.
Gynec.62,1100 (1951).
98. Page E.W., Glendening M.B. u. Parkinson D.: Amer.J.Obstet.
Gynec.68,110 (1954).
99. Palla V.: Minerva Ginec.6,6 (1954) u. 4,164 (1952).
100. Permin P.M.: Nature 160,571 (1947).
101. Quick A.J.: Amer.J.Med.Science 190,501 (1935).
102. Ratnoff O.D.: J.exp.Med.87,211 (1948).
103. " " " : " " " 87,199 (1948).
104. Ratnoff O.D., Hartmann R.C. u. Conley C.L.: J.exp.Med.
91,123 (1950).
105. Ratnoff O.D. u. Potts A.M.: J.Clin.Invest.33,206 (1954).
106. Richert D.A.: Proc.Soc.exp.Biol.Med.70,743 (1949).
107. Rocha e Silva M. u. Rimington C.: Biochem.J.43,163 (1948).
108. Rona A. u. Waldbauer O.: Zentralbl.Gynaekol.52,997 (1928).
109. Rosenmann M.: Biochem.Z.112,98 (1920).

- 110. Salibi B.S.: Surgery Gynecology 95,105 (1952).
- 111. Samuel S. u. Belloni C.: Quad.Clin.Obstet.10 (1955).
- 112. Seegers W.H., Niefert N. u. Vandenbelt J.M.: Arch.Biochem. Biophys.7,15 (1945).
- 113. Sherry S.: J.Clin.Invest.33,966 (1954).
- 114. " " : " " " 33,1054 (1954).
- 115. Smith O.W. u. Smith G.V.S.: Science 102,253 (1945).
- 116. Stürmer V.N. u. Stein R.J.: Amer.J.Obstet.Gynec.63,359 (1952).
- 117. Schepetinski A.: Monatsschrift f.Geburtshilfe u.Gynaekologie 97,2,83-88 (1934).
- 118. Schickele G.: Biochem.Zeitschrift 38,169 (1912).
- 119. Schmidt A.: Zur Blutlehre (Vogelverlag Leipzig 1892).
- 120. Schmitz A.: Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem.244,89 (1936).
- 121. Tagnon H.J. u. Petermann M.L.: Proc.Soc.exp.Biol.Med. 70,359 (1949).
- 122. Veit J.: Handbuch d.Gynaekologie, Wiesbaden 1908, Bergmann.
- 123. Wade R. u. Jones H.W.: Obstetr.Gynecol.3,608 (1954).
- 124. Whitehouse H.B.: Lancet 1,877 u.951 (1914).
- 125. Willson R.J. u. Munel E.R.: Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 62,277 (1946).
- 126. Zander J.: Geburtshilfe u. Frauenheilkunde 17,876 (1957).

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. med. R. D y r o f f für die gütige Überlassung des Themas meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Gleichzeitig habe ich Herrn Dr. med. K. F u h r - m a n n , Universitäts-Frauenklinik Erlangen, sowie Herrn Dr. phil. G. H u p p m a n n , Emskirchen, für freundlichst erteilte Ratschläge bei Abfassung dieser Arbeit zu danken.

Ebenso gebührt mein Dank den Behringwerken A.G. Marburg/Lahn für die freundliche Überlassung entsprechenden Testmaterials.

L e b e n s l a u f .

Ich, Heribert G r i m m , geboren am 25. Februar 1932 in Neunkirchen am Brand, als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Franz Grimm und seiner Ehefrau Barbara, geb. Haas, besuchte bis zum Jahre 1942 die Volksschule meines Geburtsortes und anschließend das humanistische Gymnasium in Erlangen bis September 1946. Dann trat ich in das humanistische Gymnasium Metten (Niederbayern) ein, wo ich 1950 mein Abitur absolvierte.

Anschließend widmete ich mich dem Studium der Medizin in Erlangen, wo ich im Jahre 1954 die ärztliche Vorprüfung und am 4. Dezember 1957 die ärztliche Prüfung ablegte.

Darnach war ich für zwei Monate als Medizinalassistent in einer Landpraxis und vom 17. Februar 1958 bis 30. April 1958 an der Internen Abteilung des Stadtkrankenhauses Fürth tätig. Seit 1. Mai 1958 bin ich an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Neustadt/Aisch als Medizinalassistent angestellt.

